



Rekomendacja nr 4/2018

z dnia 12 stycznia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej leku względem wszystkich dostępnych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Oceniana technologia jest terapią pangenotypową, rekomendowaną przez American Association for the Study of Liver Diseases/ Infectious Diseases Society of America (2017) we wszystkich genotypach HCV (GT 1-6). Natomiast zalecenia Department of Veterans' Affairs (2017) wskazują na możliwość zastosowania wnioskowanej interwencji w przypadku genotypów GT 1-4 HCV. Należy zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Maviret jest wskazany do stosowania u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby (z wyrównaną marskością wątroby lub bez marskości wątroby). Lek Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum, GLE/PIB) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych genotypami 1-6 HCV oparto na kilku badaniach klinicznych fazy III i II, z randomizacją lub bez, a także na badaniach jendoramiennych. Tylko w jednym badaniu RCT



porównywano bezpośrednio schemat GLE/PIB przez 8 tyg. (GP8) z terapią SOF + RBV (sofosbuwir + rybawiryna) przez 12 tyg. (SR12) w populacji pacjentów zakażonych GT 2 HCV bez marskości wątroby. W przypadku pozostałych badań dokonano porównania pośredniego ocenianej technologii z aktywnymi komparatorami w formie zestawienia danych z różnych badań randomizowanych i nierandomizowanych fazy III i II oraz badań jednoramiennych w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Zastosowanie terapii GP8 w porównaniu bezpośrednim z SR12 przyczyniło się do uzyskania SVR12 u większego odsetka pacjentów (odpowiednio 98% vs 94%), jednak zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej. Zgodnie z wnioskami autorów badania, wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego wskazują, że podstawowa, 8-tyg. terapia GLE/PIB, stosowana u pacjentów bez marskości wątroby prowadziła do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tyg. (SVR12) u: 99% zakażonych GT 1 HCV, 98% zakażonych GT 2 HCV, 97% zakażonych GT 3 HCV, 93% zakażonych GT 4 HCV oraz 11/12 chorych zakażonych GT 5/6 HCV. W subpopulacji pacjentów z zakażeniem GT 3 HCV schemat GLE/PIB 12 tyg. podawany u osób z wyrównaną marskością wątroby, niepoddawanych uprzedniemu leczeniu przeciwwirusowemu przyczynił się do uzyskania SVR12 u 97% badanych. W podgrupie pacjentów zakażonych GT 3 HCV, u których wcześniejsza terapia okazała się nieskuteczna, zastosowano schemat 16-tyg., który umożliwił uzyskanie SVR12 u 96% i 94% pacjentów, odpowiednio bez i z wyrównaną marskością wątroby.

Analiza bezpieczeństwa u chorych z zakażeniem GT 2 HCV bez marskości wątroby wykazała, że schemat GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu bezpośrednim z terapią SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg. charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (48% vs 76%), a także zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią (18% vs 50%), anemii (0% vs 35%), hiperurykემii (0% vs 7%) oraz podwyższonego stężenia bilirubiny (1% vs 15%). GLE/PIB 8 tyg. nie zwiększał ryzyka żadnego z ocenianych zdarzeń w porównaniu z SOF + RBV stosowaną przez 12 tyg.

Wyniki porównania pośredniego nie wykazują istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa najpowszechniej stosowanych schematów ocenianych interwencji. Stosowanie terapii GLE/PIB u chorych bez marskości wątroby powodowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem u 60–77% pacjentów, przy czym odsetek zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych w schemacie 8-tyg. był niższy w porównaniu z terapią 12- i 16-tyg. (60% vs 71–77%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy (13–18%) i zmęczenie (11–34%).

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który obniża wiarygodność wnioskowania jest brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego GLE/PIB z aktywnymi komparatorami refundowanymi w Polsce w ocenianym wskazaniu (z wyjątkiem jednego badania, w którym porównywano GLE/PIB 8 tyg. vs SOF + RBV 12 tyg.). Podsumowując, nie przedstawiono badań randomizowanych dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi.

Wyniki analizy ekonomicznej są zróżnicowane i wskazują na korzyść lub niekorzyść ocenianej technologii w zależności od wyboru porównywanej opcji terapeutycznej, okresu terapii oraz przyjętej perspektywy oszacowań w poszczególnych subpopulacjach.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ o ok. ████████ PLN w 1. roku oraz ████████ PLN w 2. roku refundacji z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka. Natomiast w wariantcie bez RSS wykazano oszczędności płatnika publicznego w wysokości ok. 30 mln PLN w 1. roku oraz 37,7 mln PLN w 2. roku refundacji.

W 3 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z WZW typu C, jednakże dopuszczają one refundację leku pod warunkiem obniżenia ceny.

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS w sposób zapewniający efektywność kosztową leku względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych, niezależnie od analizowanej subpopulacji pacjentów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927 z ceną zbytu netto w wysokości ████████ PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (kod ICD-10: B 18.2) jest chorobą wywoływaną przez wirus HCV (ang. hepatitis C virus). Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) rozwija się bardzo podstępnie, przez wiele lat może nie dawać żadnych objawów chorobowych lub objawy są nieswoiste, co utrudnia i opóźnia rozpoznanie. U 70% osób zakażonych HCV dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, a wśród nich u 10–30% po 20–30 latach rozwija się marskość wątroby. Kolejnym etapem naturalnego przebiegu choroby jest powstanie w marskiej wątrobie raka wątrobowokomórkowego (HCC). Co piąte zakażenie HCV rozpoznaje się w zaawansowanym stadium choroby.

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych. Obecnie dostępne leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1.

Szacuje się, że z powodu powikłań marskości wątroby związanej etiologicznie z zakażeniem HCV rocznie na świecie umiera 250–300 tysięcy osób. Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych w Polsce przeciwciała anty-HCV występują u 0,9-1,9% mieszkańców Polski w zależności od badanej populacji i stosowanej metody badawczej. Badania te potwierdziły obecność RNA HCV we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012 dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1-, który występuje u 85,6% zakażonych. Wirus HCV o genotypie 3 występuje u 8,4% zakażonych, o genotypie 4 u 4,7% zakażonych, a o genotypie 6 u 0,1% zakażonych. W badanym okresie nie zidentyfikowano ani jednej osoby zakażonej HCV o genotypie 2 i 5.

Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo-komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U chorych z wyrównaną marskością wątroby 10-letnia śmiertelność wynosi 20%. Po wystąpieniu jawnej niewydolności wątroby w ciągu kolejnych 5 lat umiera 50% pacjentów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż., u których rozpoznano B18.2 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (główne lub współistniejące) w latach 2012-2017 wynosiła odpowiednio 37 138 w 2012 r., 37 324 w 2013 r., 38 016 w 2014 r., 39 171 w 2015 r., 40 885 w 2016 r. oraz 36 901 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień). Ponadto wg danych przekazanych przez NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach programu lekowego B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” w latach 2012-2017 wynosiła odpowiednio 3 848 w 2012 r. (dane za rok 2012 obejmują miesiące lipiec-grudzień), 5 134 w 2013 r., 5 092 w 2014 r., 4 361 w 2015 r., 1 828 w 2016 r. oraz 150 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień). Natomiast populacja programu lekowego B.71 - „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” w latach 2015-2017 wyniosła odpowiednio 2 641 pacjentów w 2015 r. (dane za rok 2015 obejmują miesiące październik-grudzień), 9 872 w 2016 r. oraz 11 263 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u pacjentów z GT2-6 HCV są terapie bezinterferonowe oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). W zależności od genotypu wirusa stosowane są różne schematy leczenia:

- SOF/VEL \pm RBV (GT 1, 2, 3, 4, 5, 6) (sofosbuwir+ welpataswir \pm rybawiryna),
- SOF + RBV (GT 2, 3) (sofosbuwir + rybawiryna),
- GLE/PIB (GT 1, 2, 3, 4) (glecaprewir + pibrentaswir),
- SOF + DCV \pm RBV (GT 1, 2, 3, 4) (sofosbuwir + daklataswir \pm rybawiryna),
- SOF/VEL + VOX (GT 2, 3,4) (sofosbuwir+ welpataswir+ voxilaprewir),
- SOF + PegIFN + RBV (GT 3, 4) (sofosbuwir + interferon pegylowany + rybawiryna),
- SOF/LDV \pm RBV (GT 1, 4, 5, 6) (sofosbuwir + ledipaswir \pm rybawiryna),
- GZR/EBR \pm RBV (GT 1, 4) (grazoprewir + elbaswir),
- OBV/PTV/r + RBV (GT 4) (ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + rybawiryna)
- OBV/PTV/r + DSV + RBV (GT 1a) (ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + dazawubir + rybawiryna);
- OBV/PTV/r + DSV (GT 1b) (ombitaswir/parytaprewir/ritonawir + dazawubir).

Oceniana technologia jest opcją terapeutyczną, która może być stosowana we wszystkich genotypach wirusa HCV.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego w Polsce są:

- w ramach programu B.71, w zależności od genotypu HCV finansowane są następujące schematy:

- SOF + LDV ± RBV (GT 1);
 - DCV +ASV (asunaprewir) (GT 1b)
 - SOF + RBV (GT 2-6);
 - SOF + PegIFN α + RBV (GT 2-6);
 - GZR + EBR ± RBV (GT 1, 4);
 - OBV/PTV/r + RBV (GT 4);
 - OBV/PTV/r + DSV (GT 1b);
 - OBV/PTV/r + DSV + RBV (GT 1a)
- w ramach programu „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” rybawiryna, interferon pegylovany alfa-2a, Interferon pegylovany alfa-2b, interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b, symeprewir.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparaty:

- LDV/SOF±RBV (GT 1);
- OBV/PTV/r w połączeniu z: DSV (GT 1b), DSV i RBV (GT 1a), RBV (GT 4);
- GZR/EBR±RBV (GT 1, GT 4);
- DCV w połączeniu z ASV (GT 1b);
- DCV w połączeniu z SOF (GT 3 bez marskości wątroby);
- SOF w skojarzeniu z: RBV (GT2-6), PegIFN α i RBV (GT3-6);

co pozostaje w zgodzie z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie.

Zdaniem Agencji jako technologię opcjonalną do ocenianej należałoby rozważyć także schemat leczenia SOF+PegIFN+RBV, który jest rekomendowany i refundowany w populacji pacjentów zakażonych GT3 i GT4 HCV.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Maviret jest lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym dwie pangenotypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa. Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

W rozważanym przypadku wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym i dotyczy dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych genotypami 1-6 HCV.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 9 badań klinicznych (opisanych w 27 publikacjach) oceniających efektywność kliniczną i bezpieczeństwo GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C:

- 7 badań klinicznych fazy III:
 - ENDURANCE-1 (Zeuzem 2016): badanie wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tyg. terapii glecaprevirum/pibrentasvirum (GLE/PIB) względem schematu 12-tyg. u pacjentów bez marskości wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT1 HCV (monoinfekcja) lub z koinfekcją HCV / HIV; typ hipotezy – superiority (terapia 12-tyg. GLE/PIB względem predefiniowanej wartości SVR12 wynoszącej 91% w populacji mITT), non-inferiority (porównanie schematu 8-tygodniowego GLE/PIB względem schematu 12-tygodniowego); okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB przez 8 lub 12 tyg. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator - porównanie 8-tyg. terapii GLE/PIB względem schematu 12-tyg.; liczba pacjentów – 351;
 - EXPEDITION-1 (Forns 2017): wieloośrodkowe, jednoramienne, bez randomizacji, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tyg. terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT 1, 2, 4-6 HCV z wyrównaną marskością wątroby; typ hipotezy – brak danych; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB przez 12 tyg. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – brak; liczba pacjentów – 146;
 - EXPEDITION-2 (Rockstroh 2017): wieloośrodkowe, dwuramienne, bez randomizacji, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tyg. terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych GT 1-6 HCV z jednoczesną infekcją HIV, z wyrównaną marskością wątroby (terapia 12-tyg.) lub bez marskości (terapia 8-tyg.); typ hipotezy – non-inferiority; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – GLE/PIB przez 8 tyg. (u pacjentów bez marskości wątroby) lub 12 tyg. (u pacjentów z marskością wątroby) / 24 tyg.; interwencja – 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – porównanie 8-tyg. terapii GLE/PIB względem schematu 12-tyg.; liczba pacjentów – GLE/PIB 8 tyg. - 137, GLE/PIB 12 tyg. – 16;
 - EXPEDITION-4 (Gane 2016): wieloośrodkowe, jednoramienne, bez randomizacji, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tygodniowej terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT 1-6 HCV, z jednoczesną przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 4. (eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²) lub 5. (dializoterapia lub eGFR <15 mL/min/1,73 m²); typ hipotezy – brak danych; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB przez 12 tyg. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg

- i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – brak; liczba pacjentów – 104;
- MAGELLAN-2 (Reau 2014): wieloośrodkowe, jednoramienne, bez randomizacji, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 12-tyg. terapii GLE/PIB u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT 1-6 HCV bez marskości wątroby; typ hipotezy – non-inferiority; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB przez 12 tyg. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – brak; liczba pacjentów – 100;
 - CERTAIN-1 (Chayama 2017): wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane w części I, w drgiej nierandomizowane, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8- i 12-tyg. terapii GLE/PIB, u pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby z przewlekłym WZW C zakażonych GT 1-6 HCV; typ hipotezy – non-inferiority; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – 8 lub 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – OBV/PTV/r (porównanie nieuwzględnione w analizie ze względu na brak DSV w schemacie leczenia); liczba pacjentów – GLE/PIB 8 tyg. NC – 129; GLE/PIB 12 tyg. CC – 38; GLE/PIB 12 tyg. CC - 18;
 - CERTAIN-2 (Chayama 2017): wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 8-tyg. terapii GLE/PIB względem 12-tyg. terapii SOF+RBV u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT 2 HCV, bez marskości wątroby; typ hipotezy – non-inferiority; okres leczenia / obserwacji po zakończonym leczeniu – GLE/PIB przez 8 tyg. lub SOF+RBV przez 12 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB przez 8 tyg. 3 tabletki złożone z GLE w dawce 100 mg i PIB w dawce 40 mg QD (całkowita dobową dawką GLE/PIB 300/120 mg QD); komparator – SOF+RBV przez 12 tyg. SOF w dawce 400 mg QD w połączeniu z RBV w dobowej dawce 600–1000 mg w zależności od masy ciała (przyjmowana 2x/dobę); liczba pacjentów – 34;
 - 2 badania kliniczne fazy II:
 - SURVEYOR-1 (Kwo 2017, Gane 2016, Poordad 2016): wieloośrodkowe, wieloramienne, nierandomizowane, niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki różnych schematów terapeutycznych zawierających GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C, z GT 1, 4-6 HCV; typ hipotezy – brak; okres leczenia / okres obserwacji po zakończonym leczeniu – 8 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg); komparator – brak; liczba pacjentów – GLE/PIB 8 tyg. – 90; SOF + RBV 12 tyg.– 46;
 - SURVEYOR-2 (Kwo 2017, Gane 2016, Poordad 2016, Wyles 2016, Hassanein 2016, Muir 2016): wieloośrodkowe, wieloramienne, badanie składało się z 4 części, uwzględniających łącznie 14 ramion różniących się dawkami GLE/PIB, czasem trwania terapii oraz dodatkowym skojarzeniem terapii z RBV; randomizowane - ramię GLE/PIB 12 tyg. cz.2; ramię GLE/PIB 16 tyg. cz.3, pozostałe ramiona - nie; niezaślepienie; zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki terapii złożonej z GLE/PIB (±RBV) u pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych GT 1-6 HCV; typ hipotezy – brak danych; okres leczenia / okres obserwacji po zakończonym leczeniu – 8 lub 12 lub 16 tyg. / 24 tyg.; interwencja – GLE/PIB w dawce 300/120 mg QD (3 tabletki 100/40 mg); komparator – porównanie 8-tyg. terapii GLE/PIB względem schematu 12- i 16- tyg.; liczba pacjentów – cz. 2: GLE/PIB 8 tyg. NC – 54; GLE/PIB NC

8 tyg. NC – 29; GLE/PIB 12/16 tyg. CC – 28; cz. 3: GLE/PIB 16 tyg. NC – 22; GLE/PIB 12 tyg. CC – 40; GLE/PIB 16 tyg. CC – 47; cz. 4: GLE/PIB 8 tyg. NC - 203;

Jakość dowodów naukowych pochodzących z badań została oceniona przy użyciu narzędzia opracowanego przez The Cochrane Collaboration. Większość badań charakteryzowała się niejasnym ryzykiem błędu systematycznego w obszarze dotyczącym procesu randomizacyjnego oraz ukrycia kodu alokacji z uwagi na brak informacji na temat przeprowadzonej metody losowego przydziału pacjentów do poszczególnych grup (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, SURVEYOR-2 cz.3). Ze względu na obiektywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tyg. (SVR12) oraz znikome prawdopodobieństwo samorzutnej remisji, pomimo braku zastosowania zaślepienia w odnalezionych badaniach, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie. Niskie ryzyko błędu systematycznego obserwowano również w obszarach dotyczących kompletności danych czy selektywnego raportowania wyników. Badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali NICE, uzyskując 6 (CERTAIN-1, EXPEDITION-2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2) lub 7 (EXPEDITION-1) na 8 możliwych punktów. Punktacja we wszystkich badaniach została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze pacjentów do badania, ponadto w większości prac nie przedstawiono wyników w warstwach.

Dodatkowo w analizie klinicznej Agencja uwzględniła 4 badania, które nie zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, co uzasadniano schematem leczenia, odbiegającym od zarejestrowanego (12 tyg. schemat leczenia u pacjentów bez marskości wątroby). Aczkolwiek w opinii Agencji przedmiotowe badania są źródłem dodatkowych informacji dotyczących skuteczności wnioskowanej interwencji. Ponadto badania zostały uwzględnione w dokumencie rejestracyjnym EMA oraz ChPL Maviret, w części oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo preparatu Maviret:

- ENDURANCE-2: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane z placebo, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glecaprewiru/pibrentaswiru u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 2 bez marskości wątroby, którzy byli nieleczeni lub wcześniej leczeni (IFN lub pegIFN ± RBV lub SOF + RBV ± pegIFN). Terapia: ramię A: glecaprewir/pibrentaswir 300 mg/120 mg raz dziennie przez 12 tyg.; -ramię B: placebo przez 12 tyg., a następnie glecaprewir/pibrentaswir 300 mg/120 mg przez 12 tyg.;
- ENDURANCE-3: randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glecaprewiru/pibrentaswiru w porównaniu z produktem z Sofosbuvir podawanym razem z daklataswirem u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 3 u wcześniej nieleczonych pacjentów z bez marskości;
- ENDURANCE-4: jednaromienne badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność glecaprewiru/pibrentaswiru u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem GT 4, GT 5 lub GT 6 bez marskości wątroby, którzy byli nieleczeni przeciw HCV lub uprzednio leczeniu (tj. po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IFN ± RBV, pegIFN ± RBV lub SOF + RBV ± pegIFN);
- MAGELLAN-1: randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki jednoczesnego podawania glecaprewiru/pibrentaswiru z/bez rybawiryny u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem GT 1 (część 1 i 2 badania) lub GT 4-6 (część 2 badania), u których nie powiodło się stosowanie uprzedniej terapii DAA.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie GLE/PIB 8 tyg. vs SOF + RBV 12 tyg.

Populacja pacjentów zakażonych GT 2 HCV

Zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio skuteczność schematu GLE/PIB przez 8 tyg. (GP8) z terapią SOF + RBV przez 12 tyg. (SR12) w populacji pacjentów zakażonych GT 2 HCV bez marskości wątroby.

Zastosowanie terapii GP8 w porównaniu z SR12 przyczyniło się do uzyskania SVR12 u większego odsetka pacjentów (odpowiednio 98% vs 94%), aczkolwiek zaobserwowana różnica nie uzyskała istotności statystycznej.

Zgodnie z wnioskami autorów badania CERTAIN-2 (dostępnym tylko postaci abstraktu konferencyjnego), wyniki pozwalają stwierdzić, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg. (różnica podana przez autorów badania wynosiła 4,3%, jednak nie była istotna statystycznie).

Porównanie pośrednie

Populacja pacjentów zakażonych GT 1 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT 1 HCV leczonych GLE/PIB prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 97% do 99% w przypadku krótszej 8-tyg. terapii, stosowanej u chorych bez marskości wątroby oraz 99% do 100% w przypadku schematu 12 tyg., dedykowanego pacjentom z marskością wątroby. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w przypadku obu schematów terapeutycznych wyniosło 99%.

Nawrót choroby po zakończeniu leczenia raportowano u jednego pacjenta z wyrównaną marskością wątroby leczonego GLE/PIB schematem 12-tyg.

Przypadek niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii raportowano u jednego pacjenta bez marskości wątroby leczonego GLE/PIB schematem 8-tyg.

Populacja pacjentów zakażonych GT 2 HCV

Łączne prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT 2 HCV, leczonych GLE/PIB zarówno schematem 8-tyg., jak i 12-tyg. wynosiło 98%.

Natomiast w badaniu EXPEDITION-2 brak jest informacji na temat odsetka chorych, którzy uzyskali SVR12.

Odnotowano 2 przypadki nawrotu choroby po zakończonym leczeniu schematem GLE/PIB trwającym 8 tyg. (pacjenci bez marskości wątroby), co stanowiło ogółem 1% pacjentów poddanych tej terapii. W przypadku terapii 12-tyg. u żadnego z pacjentów nie obserwowano nawrotu choroby.

Nie raportowano żadnych przypadków niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii GLE/PIB, zarówno u pacjentów leczonych schematem 8- jak i 12-tygodniowym.

Populacja pacjentów zakażonych GT 3 HCV

W populacji pacjentów zakażonych GT 3 HCV leczonych schematami opartymi na GLE/PIB łączne prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło od 94% do 97%, w zależności od zastosowanego schematu, obecności marskości wątroby oraz historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego.

Przypadki nawrotu choroby (3 pacjentów) raportowano tylko w grupie pacjentów wcześniej leczonych, stosujących schemat GLE/PIB trwający 16 tyg.

Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie terapii stwierdzono u 1 (1%) pacjenta stosującego schemat GLE/PIB trwający 12 tyg. i u 1 (1%) pacjenta stosującego schemat GLE/PIB trwający 16 tyg. Obaj pacjenci mieli wyrównaną marskość wątroby.

Dodatkowo 22 pacjentów zakażonych GT 3 HCV bez marskości wątroby było leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. w ramach badania EXPEDITION-2. W publikacji nie podano informacji na temat odsetka osób, które uzyskały SVR12, wskazano natomiast, że u żadnego z tych pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie w trakcie terapii ani nawrót choroby po zakończonym leczeniu.

Populacja pacjentów zakażonych GT 4 HCV

Wśród pacjentów zakażonych GT 4 HCV bez marskości wątroby, leczonych schematem GLE/PIB przez 8 tyg., prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wynosiło 93%. Z kolei zastosowanie terapii przez 12 tyg. u chorych z marskością wątroby przyczyniło się do uzyskania SVR12 u 100% pacjentów.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby oraz niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 16 pacjentów z GT 4 HCV leczonych było za pomocą schematu GP8. W publikacji nie przedstawiono wyniku SVR12 dla poszczególnych genotypów, wskazano jednak, że u żadnego pacjenta zakażonego GT 4 HCV nie odnotowano niepowodzenia w trakcie terapii ani nawrotu choroby.

Populacja pacjentów zakażonych GT 5 i GT 6 HCV

Terapia z wykorzystaniem GLE/PIB 8 tyg. prowadziła do uzyskania SVR12 u 2/2 (100%) pacjentów zakażonych GT 5 HCV i u 9/10 (90%) pacjentów z GT 6 HCV. Z kolei w grupie pacjentów stosujących GLE/PIB 12 tyg. wszyscy leczeni pacjenci uzyskali SVR12, zarówno zakażeni GT 5 HCV, jak i GT 6 HCV.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby oraz niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Dodatkowo w badaniu EXPEDITION-2, 3 pacjentów zakażonych GT 6 HCV było leczonych schematem GP8. W publikacji nie podano informacji na temat odsetka pacjentów uzyskujących SVR12, wskazano natomiast, że u żadnego chorego zakażonego GT 6 HCV nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie terapii ani nawrotu choroby.

Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek/ hemodializowanych

Skuteczność terapii GLE/PIB trwającej 12 tyg. u pacjentów zakażonych GT 1-6 HCV z zaawansowaną chorobą nerek (stadium 4 lub 5) w tym hemodializowanych, oceniano w badaniu EXPEDITION-4. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 wśród powyższej grupy pacjentów wyniosło 98%.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby oraz niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Populacja pacjentów po przeszczepieniu nerki/wątroby

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby leczonych schematem GLE/PIB 12 tyg. oceniane było w badaniu MAGELLAN-2, w którym SVR12 uzyskało 98% pacjentów zakażonych GT 1-4, 6 HCV bez marskości wątroby.

U jednego pacjenta zakażonego GT 3 HCV stwierdzono nawrót choroby po zakończeniu terapii.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano niepowodzenia wirusologicznego w trakcie leczenia.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej przeprowadzonej na podstawie dodatkowych badań klinicznych u uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby:

Pacjenci z zakażeniem wirusem o genotypie 3

Skuteczność produktu Maviret u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 3, którzy nie byli uprzednio leczeni lub byli uprzednio leczeni skojarzeniami składającymi się z peginterferonu, rybawiryny i (lub) sofosbuwiru wykazano w badaniach klinicznych ENDURANCE-3 (uprzednio nieleczeni pacjenci bez marskości wątroby) oraz SURVEYOR-2, część 3 (pacjenci z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i (lub) uprzednio leczeni).

ENDURANCE-3 było częściowo randomizowanym, otwartym, kontrolowanym substancją aktywną badaniem przeprowadzonym u uprzednio nieleczonych pacjentów. Uczestnikom badania przydzielono

losowo (2:1) leczenie produktem Maviret przez 12 tygodni lub leczenie skojarzone sofosbuwirem i daklataswirem przez 12 tygodni. Następnie, badanie zawierało trzecie ramię (nierandomizowane), w którym stosowano produkt Maviret przez 8 tygodni. SURVEYOR-2, część 3 było otwartym badaniem, w którym uprzednio leczonym pacjentom bez marskości wątroby losowo przydzielano leczenie przez 12 tygodni lub przez 16 tygodni. Ponadto badanie oceniało skuteczność produktu Maviret u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i zakażeniem wirusem o genotypie 3 w dwóch dedykowanych ramionach leczenia, w których stosowano leczenie przez 12 tygodni (wyłącznie uprzednio nieleczeni pacjenci) i przez 16 tygodni (wyłącznie uprzednio leżeni pacjenci). Spośród uprzednio leczonych pacjentów, u 46% (42/91) nieskuteczne było leczenie stosowanym uprzednio schematem zawierającym sofosbuwir.

Badania u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby lub bez wyrównanej marskości wątroby, którzybyli uprzednio leżeni inhibitorami proteazy NS3/4A i (lub) NS5A

Oprócz powyższych badań, przeprowadzono badanie u pacjentów po niepowodzeniu leczenia DAA (NS3 / 4A i NS5A), z których około 30% miało marskość wątroby (MAGELLAN-1). Pacjenci włączeni do badania byli w przeszłości uprzednio leżeni schematami opartymi na inhibitorach NS3/4A (PTV/r, SMV, ASV, TVR, BOC) i (lub) NS5A (DCV, LDV, OBV). Badanie dotyczyło w przeważającej mierze pacjentów zakażonych genotypem 1 (dodatkowo 4 pacjentów z genotypem 4). Pacjenci byli leżeni przez 12 lub 16 tygodni. U osób uprzednio eksponowanych tylko na NS3 / 4A (n=38) nie było żadnych niepowodzeń wirusologicznych, natomiast u pacjentów tylko NS5A (n=38) wystąpiły 3 niepowodzenia, a u osób eksponowanych na działanie obu klas (n = 37) wystąpiło 7 niepowodzeń wirusologicznych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie GLE/PIB 8 tyg. względem SOF + RBV 12 tyg.

Wyniki porównania bezpośredniego GLE/PIB 8 tyg. względem SOF + RBV 12 tyg. dostępne były w jednym badaniu (CERTAIN-2), w którym uwzględniono chorych zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby.

Wyniki badania CERTAIN-2 wskazują, że schemat złożony z GLE/PIB 8 tyg. stanowi opcję o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa niż terapia SOF + RBV 12 tyg. Pacjenci otrzymujący GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z chorymi leczonymi SOF + RBV 12 tyg. znamienne rzadziej raportowali zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) ogółem (48% vs 76%), w tym również AE określone jako związane z leczeniem. Ponadto w ramieniu GLE/PIB 8 tyg. odsetek SAE był niższy niż w grupie SOF + RBV 12 tyg. (2% vs 4%). Dodatkowo u żadnego z chorych w grupie GLE/PIB 8 tyg. nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowanym leczeniem, podczas gdy w przypadku terapii SOF + RBV 12 tyg. u 1 pacjenta SAE zostało określone jako związane z przyjmowaną terapią.

W grupie leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. znamienne rzadziej niż w grupie SOF + RBV 12 tyg. raportowano anemię oraz hiperurykemię (różnica istotna statycznie według autorów badania). Dodatkowo badania laboratoryjne wykazały, że stosowanie schematu GLE/PIB 8 tyg. w porównaniu z SOF + RBV 12 tyg. wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny.

Porównanie pośrednie

Krótsza 8-tyg. terapia GLE/PIB przyjmowana przez chorych bez marskości wątroby cechowała się niskim ryzykiem wystąpienia AE ogółem (60%) w porównaniu z terapiami 12- i 16-tyg. (71–77%).

AE potencjalnie związane ze stosowaną terapią wystąpiły u 21% chorych leczonych schematem 8-tyg. oraz u 25% pacjentów otrzymujących GLE/PIB przez 12 tyg. Przedwczesne przerwanie terapii z powodu AE raportowano u nieznacznego odsetka chorych (<1%). Zdarzenia niepożądane określone jako ciężkie

raportowano u 1% chorych leczonych GLE/PIB przez 8 tygodni oraz u 5–7% pacjentów w przypadku dłuższej trwających schematów GLE/PIB. U żadnego pacjenta z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi nie stwierdzono związku przyczynowo skutkowego z przyjmowanym leczeniem.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy oraz zmęczenie. Ból głowy wystąpił u 13-18% pacjentów leczonych GLE/PIB, z kolei zmęczenie obserwowano u 11-34% pacjentów (w zależności od długości trwania leczenia GLE/PIB). Do pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów należały w przypadku terapii 8-tygodniowej: bezsenność, ból jamy ustnej, zapalenie nosogardzieli, ból zęba, a w przypadku terapii 12-tygodniowej: biegunka, świąd oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Dla terapii 16-tygodniowej dane dotyczące częstości występowania poszczególnych AE były ograniczone.

Glekaprewir hamuje transportery bilirubiny, zmniejszając jej metabolizm, przez co może zwiększać ryzyko wystąpienia podwyższonego stężenia bilirubiny u osób leczonych ocenianą technologią. W analizowanych badaniach klinicznych podwyższone stężenie bilirubiny obserwowano u 2% pacjentów leczonych schematem GLE/PIB 8 tyg. oraz u 5% chorych przyjmujących GLE/PIB przez 12 tyg., aczkolwiek epizody o znacznym nasileniu (≥ 3 . stopnia) raportowano stosunkowo rzadko (0–2%).

Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA) odnaleziono dwa dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu leczenia GLE/PIB. Zarówno EMA, jak i FDA informują o ryzyku reaktywacji wirusa HBV podczas stosowania terapii GLE/PIB. Dotyczy to pacjentów z koinfekcją HCV/HBV, którzy otrzymywali terapię DAA przeciwko HCV, ale nie otrzymywali terapii antywirusowej przeciwko HBV. W tej populacji odnotowano przypadki niewydolności wątroby, nadostrego zapalenia wątroby, a także zgonu. Ryzyko reaktywacji HBV może być zwiększone u pacjentów przyjmujących niektóre leki immunosupresyjne lub chemioterapeutyki. Oba dokumenty zalecają wykonanie testów w kierunku HBV (oznaczenie HBsAg oraz anty-HBc) przed rozpoczęciem leczenia produktem GLE/PIB, a u pacjentów z serologicznym dowodem na zakażenie HBV – monitorowanie objawów zapalenia wątroby lub reaktywacji HBV w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Maviret najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy i uczucie zmęczenia ($\geq 1/10$). Często występowały biegunka, nudności i astenia ($> 1/100$ do $< 1/10$). Ciężkie działania niepożądane (przemijający napad niedokrwienny) wystąpiły u mniej niż 0,1%, a odsetek uczestników leczonych produktem Maviret, którzy ostatecznie zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,1%. Ogólnie, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u uczestników z marskością wątroby były porównywalne do obserwowanych u uczestników bez marskości wątroby.

Ponadto wg ChPL lek Maviret nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Produkt Maviret nie jest również zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów. Pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 (oraz bardzo ograniczoną liczbę zakażonych wirusem o genotypie 4), u których wcześniejsze leczenie schematami mogącymi powodować oporność na glekaprewir i pibrentaswir było nieskuteczne, oceniano w badaniu MAGELLAN-1. Ryzyko niepowodzenia było największe u osób narażonych na obydwie klasy leków. Nie ustalono algorytmu uwzględniającego oporności, pozwalającego na przewidzenie ryzyka niepowodzenia leczenia zależnie od oporności wyjściowej. W badaniu MAGELLAN-1, u pacjentów, u których powtórne leczenie z użyciem glekaprewiru i pibrentaswiru było nieskuteczne, na ogół stwierdzano kumulację oporności na obydwie klasy leków.

Nie ma dostępnych danych odnośnie powtórnego leczenia pacjentów zakażonych wirusem o genotypach 2, 3, 5 lub 6.

Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co pociąga za sobą konieczność dodatkowego monitorowania.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi z wyjątkiem porównania GP8 vs SR12 u osób zakażonych GT2 HCV w badaniu CERTAIN-2. Badanie CERTAIN-2 ukierunkowane było na wykazanie, że terapia GLE/PIB trwająca 8 tyg. jest nie gorsza od terapii SOF + RBV stosowanej przez 12 tyg.;
- brak badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na jakość życia. Ponadto w badaniach włączonych do analizy skuteczności pierwszorzędownym punktem końcowym był punkt SVR12, który jest surogatem. SVR24 był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy, ale tylko w części badań. Historycznie zakażenie uznaje się za wyleczone, jeżeli pacjent osiągnie trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24 tyg. terapii (SVR24). Jednakże obecnie ocena eliminacji wirusa z krwi jest oceniana na podstawie SVR12;
- część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej jakości, co obniża wiarygodność wnioskowania;
- źródłem wyników skuteczności i bezpieczeństwa GLE/PIB w analizie klinicznej były przede wszystkim abstrakty konferencyjne. Pełne publikacje przedstawiono jedynie dla badań: EXPEDITION-1, SURVEYOR-1, SURVEYOR-2. Ponadto Agencja odnalazła publikacje do badań CERTAIN-1 oraz EXPEDITION-4 opublikowane po złożeniu wniosku;
- w niektórych badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej schemat dawkowania RBV był zgodny z ChPL obowiązującym w Japonii, który z kolei różni się od schematów zalecanych na terenie UE;

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

- wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie, ale analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez jakiegokolwiek analizy statystycznej ze względu na brak badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. W związku z powyższym zestawienie to nie jest wystarczające do wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej i wyniki należy traktować z ostrożnością;
- liczba pacjentów w badaniach była niska, co powoduje niepewność w zakresie utrzymującej się odpowiedzi wirusologicznej;
- badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego dotyczące stosowania glekaprewiru/pibrentaswiru u pacjentów uprzednio leczonych, opierają się przede wszystkim na populacji pacjentów stosujących terapię interfeferonową (i/lub opartą na SOF) w pierwszej linii. Wyniki badania MAGELLAN-1 (przedstawione przez Agencję w ramach dodatkowych informacji) wskazały na wiele niepewności zastosowania glekaprewiru/pibrentaswiru u pacjentów po nieskutecznej terapii DAA opartej na inhibitorach NS3/4A i (lub) NS5A. Pacjenci włączeni do badania MAGELLAN-1 byli w przeszłości uprzednio leczeni schematami opartymi na inhibitorach NS3/4A (PTV/r, SMV, ASV, TVR, BOC) i (lub) NS5A (DCV, LDV, OBV). EMA zwraca uwagę, że pomimo dość ograniczonej populacji z wcześniejszą ekspozycją na leczenie DAA w badaniu MAGELLAN-1, nie można wykluczyć istnienia ryzyka niepowodzenia leczenia związanego z opornością krzyżową w obrębie klas leków DAA. Kolejne niepowodzenie leczenia

za pomocą GLE/PIB może u tych pacjentów znacznie zmniejszyć szansę na pomyślne późniejsze leczenie. W takiej sytuacji, ponowne leczenie GLE/PIB mogłoby być zastosowane po wcześniejszym badaniu przesiewowym oporności, ale, jak wskazuje EMA, obecnie wnioskodawca nie jest w stanie dostarczyć danych na temat tego, jaka konkretna wyjściowa oporność wiązałaby się z ryzykiem niepowodzenia leczenia. W związku z powyższym, zgodnie z opinią EMA, produkt Maviret nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. Agencja zwraca ponadto uwagę, że zapisy uzgodnionego programu lekowego nie odnoszą się do reterapii, a tym samym umożliwiają stosowanie glekaprewiru/pibrentaswiru po nieskutecznej terapii opartych na DAA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita. Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowany produkt leczniczy porównano ze wszystkimi komparatorami, uwzględnionymi przez wnioskodawcę. W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z występowaniem działań niepożądanych oraz koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Ze względu na dużą liczbę porównywanych schematów leczenia wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w postaci porównania terapii lekiem Maviret (GLE/PIB) vs produkt leczniczy, bez podziału na genotypy:

- stosowanie GLE/PIB w miejsce VEL/SOF (Harvoni) jest tańsze i bardziej skuteczne, niezależnie od RSS. GLE/PIB jest terapią dominującą;
- stosowanie GLE/PIB w miejsce OBV/PTV/r + DSV (Viekirax+/-Exviera) jest tańsze i mniej skuteczne (bez RSS). Oszacowany ICUR [PLN/QALY] wyniósł z perspektywy wspólnej 2 874 528. W wariancie z uwzględnieniem RSS GLE/PIB jest terapią zdominowaną (droższą oraz mniej skuteczną).
- stosowanie GLE/PIB w miejsce GZR/EBR (Zepatier) jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR [PLN/QALY] wyniósł z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS 246 906 ([REDACTED] z RSS);
- stosowanie GLE/PIB w miejsce DCV + ASV (Daklinza + ASV) jest tańsze i bardziej skuteczne, niezależnie od RSS. GLE/PIB jest terapią dominującą;
- stosowanie GLE/PIB w miejsce DCV + SOF (Daklinza+ Sovaldi) jest tańsze i mniej skuteczne. Oszacowany ICUR [PLN/QALY] wyniósł z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS 2 625 827 ([REDACTED] z RSS);
- stosowanie GLE/PIB w miejsce SOF + RBV (Sovaldi) jest tańsze i bardziej skuteczne, niezależnie od RSS. GLE/PIB jest terapią dominującą;
- stosowanie GLE/PIB w miejsce SOF + PegIFN α + RBV (Sovaldi) jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR [PLN/QALY] wyniósł z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS 44 427 ([REDACTED] z RSS);

Ze względu na znaczną liczbę porównań w analizie ekonomicznej zaprezentowano wyniki oceny opłacalności dla porównania terapii GLE/PIB vs produkt leczniczy oraz ogólne porównanie terapii GLE/PIB vs uśredniona terapia (dotyczy wyników analizy dla cen progowych). Na podstawie danych populacyjnych oraz odpowiednich założeń określono odsetki pacjentów, stosujących poszczególne schematy leczenia uwzględniające dany produkt i na tej podstawie dokonano uśrednienia wyników szczegółowych analizy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą (w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS):

- GLE/PIB (Maviret) vs terapia uśredniona - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs VEL/SOF - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs GZR/EBR - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs DCV + ASV - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs DCV + SOF - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs SR - [REDACTED] PLN;
- GLE/PIB vs SPR - [REDACTED] PLN.

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariancie z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu (min. odsetek przerwanych terapii, prawdopodobieństwa przejść, użyteczność, średni wiek pacjentów).

Konkluzje z uzyskanych wyników analizy wrażliwości są zgodne z wynikami analizy podstawowej. Ocena prawdopodobieństwa opłacalności wnioskowanej terapii nad komparatorem zależy od ocenianej podgrupy pacjentów.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z technologiami alternatywnymi), znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto ograniczenie struktury modelu zastosowanego przez wnioskodawcę jest nieuwzględnienie oceny efektywności leczenia na podstawie punktu końcowego SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego (dla terapii bezinterferonowych) ostatnia ocena skuteczności powinna mieć miejsce w 24 tygodniu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przedstawiono wartości progowe ceny zbytu netto leku odnoszące się do współczynników CUR (w nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS):

- GLE/PIB vs terapia uśredniona - 75 911,80 () PLN;
- GLE/PIB vs VEL/SOF - 80 404,31 () PLN;
- GLE/PIB vs OBV/PTV/r + DSV - 65 621,92 () PLN;
- GLE/PIB vs GZR/EBR - 53 714,68 () PLN;
- GLE/PIB vs DCV + ASV - 109 481,58 () PLN;
- GLE/PIB vs DCV + SOF - 94 276,08 () PLN;
- GLE/PIB vs SR - 122 317,48 () PLN;
- GLE/PIB vs SPR - 60 976,17 () PLN.

Oszacowane progowe ceny zbytu netto w wariancie z RSS są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto, zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1-6 HCV, w ramach uzgodnionego programu lekowego, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty medyczne: leków przeciwwirusowych oraz monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, monitorowania i diagnostyki. Liczebność populacji docelowej uwzględniającej dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C o genotypach 1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oszacowano na 3 772 (3 028 - 5 066) w 1. roku oraz 3 772 (3 028 - 5 671) osób w 3. roku refundacji.

Wprowadzenie finansowania preparatu Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) w ramach uzgodnionego programu lekowego z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami ze środków publicznych wynoszącymi: ██████████ PLN w 1. roku oraz ██████████ PLN w 2. roku refundacji. W perspektywie wspólnej wydatki różnią się nieznacznie i w wariancie z RSS wynoszą ██████████ ██████████ PLN w 1. roku oraz ██████████ ██████████ PLN w 2. roku analizy. Wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariancie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

Oszczędności płatnika publicznego w wariancie bez RSS wynoszące ok. 30 mln PLN w 1. roku oraz 37,7 mln PLN w 2. roku refundacji wynikają z przejścia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu) oraz przyjęcia cen na podstawie Obwieszczenia MZ.

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia preparatu Maviret w rynku leków bezinterferonowych.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości najniższe wydatki płatnika publicznego osiągnięto przy testowaniu rozpowszechnienia leków w populacji GT1b według przetargu centralnego, a najwyższe dla 100% udziału GLE/PIB w populacji GT1 i 4 HCV.

Wydatki z perspektywy NFZ związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii zawierały się między -154,6 a -0,13 mln PLN (██████████ ██████████ PLN z RSS) w 1. roku oraz -201,7 a -1,56 mln PLN (██████████ ██████████ PLN z RSS) w 2. roku.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- przyjętych arbitralnie założeń odnośnie udziału preparatu Maviret w rynku leków bezinterferonowych;

- przyjęcia stałej liczby pacjentów leczonych bezinterferonowo w horyzoncie analizy wpływu na budżet, pomimo że dane NFZ nie potwierdzają osiągnięcia stabilizacji rynku terapii bezinterferonowych. Według danych NFZ, od stycznia do września 2017 leczonych w ramach programu lekowego B71 było 11 263 pacjentów z przewlekłym WZW-C, natomiast wg oszacowań wnioskodawcy w 2017 r. w programie B.71 leczonych ma być 12 201 pacjentów. Zakładając utrzymanie dynamiki wzrostu liczby pacjentów, zaobserwowanej w okresie 2017.I-IX, populacja oszacowana w budżecie wnioskodawcy wydaje się być nieznacznie niedoszacowana. Należy pokreślić, że liczba pacjentów na podstawie NFZ dotyczy wszystkich pacjentów którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast w analizach wnioskodawcy populacja dotyczy pacjentów, którzy dostali pełny cykl leczenia danym lekiem;
- w analizie podstawowej nie uwzględniono udziałów terapii lekiem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) finansowanym ze środków publicznych u pacjentów z GT 4, jednak wnioskodawca możliwość stosowania terapii grazoprewir/elbaswir testował w ramach analizy wrażliwości;

Zatem biorąc pod uwagę ww. czynniki należy podkreślić, iż istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, że zapisy programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” nie wykluczają powtórnego włączenia do programu i tym samym umożliwiają włączenie do leczenia GLE/PIB pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych schematów opartych na DAA. W ChPL Maviret podkreślono, że produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. W związku z powyższym należy rozważyć przyjęcie w programie zapisu jednoznacznie wykluczającego możliwość zastosowania leku Maviret u chorych po niepowodzeniu NS3/4A i (lub) NS5A.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Eplusa będzie wynikać z możliwości obniżenia limitu finansowania, po wprowadzeniu do refundacji odpowiedników generycznych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych w ramach grup limitowych: 1082.0 trastuzumabum, 1019.0 fulvestrant, 1053.0 anagrelidum.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą ok. 56,5 mln PLN w 2018 r. oraz ok. 59,2 mln w 2019 r. Są to kwoty wystarczające na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 amerykańskie wytyczne kliniczne dotyczące się do stosowania ocenianej technologii (glekaprewir/pibrentaswir) u pacjentów z przewlekłym WZW typu C (American Association for the Study of Liver Diseases/ Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA) 2017 – USA; Department of Veterans' Affairs (DVA) 2017 – USA). Wytyczne AASLD/IDSA 2017 rekomendują stosowanie GLE/PIB w genotypach GT 1-6, natomiast zalecenia DVA 2017 w genotypach GT 1-4 HCV. Pozostałe rekomendacje kliniczne nie odnoszą się do ocenianego schematu leczenia, co najprawdopodobniej jest związane z datą wydania tychże rekomendacji, które zostały opublikowane przed rejestracją GLE/PIB (2017 r.).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 pozytywne warunkowe rekomendacje dla wnioskowanej technologii u dorosłych pacjentów z WZW typu C (National Institute for Health and Care Excellence NICE 2017 – Wielka Brytania; All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016 – Szkocja; Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017– Szkocja). Warunek finansowania ze środków publicznych stanowi obniżenie ceny leku (NICE 2017, AWMSG 2016, SMC 2017) lub dostępność preparatu w ramach porozumień podziału ryzyka (Wales/Patient Access Scheme W/PAS) (AWMSG 2016, SMC 2017).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Eplusa jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) o wyższym PKB per capita niż dla Polski. Poziomą refundacją ze środków publicznych wynosi 100% we wszystkich krajach, w których lek jest finansowany. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1169.2017.2.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum), tabl. powł., 100 mg/40 mg, 84 szt., kod EAN 8054083015927 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.9.2017; data ukończenia: 29.12.2017 r.