



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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 B18.2)”.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Zgodnie w wynikami badań przeprowadzonych w ostatnich latach 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. U co piątej osoby spośród zakażonych przewlekle, jest rozpoznawane, na etapie zaawansowanych zmian chorobowych w wątrobie, marskości, lub rzadziej raka wątrobowo komórkowego. Według klasyfikacji Simmondsa, definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Zgodnie z wynikami badań z lat 2011-2012, dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1 – występuje on u 85,6% zakażonych. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), w sposób przełomowy zwiększyło skuteczność terapii (inhibitory NS3 proteazy, inhibitory NS5B polimerazy i wreszcie inhibitory NS5A polimerazy). Produkt 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 pangentypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów.

Dowody naukowe

Wyniki przeglądu wytycznych leczenia HCV wykazały, że glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB) rekomendowany jest przez towarzystwo AASLD/IDSA 2017 (w genotypach 1 – 6) oraz towarzystwo DVA 2017 (w genotypach 1-4). Pozostałe rekomendacje kliniczne nie wymieniają powyższego schematu leczenia. Najprawdopodobniej jest to związane z datą wydania rekomendacji, gdyż schemat glekaprewir/pibrentaswir został zarejestrowany w 2017 roku.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 9 badań klinicznych (opisanych w 27 publikacjach) oceniających efektywność kliniczną GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (CERTAIN-1, -2, ENDURANCE-1, EXPEDITION-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, MAGELLAN-2). Dwie z prac zostały przeprowadzone w szczególnych populacjach pacjentów, tj. u chorych z zaawansowaną chorobą nerek (EXPEDITION-4) oraz po przeszczepieniu wątroby lub nerki (MAGELLAN-2).

Bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów opartych na GLE/PIB, względem aktywnego komparatora, możliwe było jedynie dla schematu GLE/PIB 8 tyg., dla którego odnaleziono jedno badanie zawierające porównanie ze schematem sofosbuwir + rybawiryna (SOF + RBV), stosowanym przez 12 tyg. (CERTAIN-2, dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego). Badanie obejmowało wyłącznie populację pacjentów zakażonych GT2 HCV bez marskości wątroby. 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. (nie uzyskano istotności statystycznej). Względną ocenę efektywności klinicznej w pozostałych subpopulacjach populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie, bez dostosowania (tabelaryczne zestawienie wyników), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących SVR12, w zależności od rodzaju zastosowanej terapii oraz genotypu wirusa.

Wszystkie odnalezione prace, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii GLE/PIB u pacjentów z przewlekłym WZW C – to wielośrodkowe badania otwartej próby. Większość prac stanowiły próby kliniczne III fazy, jedynie badania SURVEYOR-1 i -2 zostały zaprojektowane jako badania II fazy.

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi u pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, wnioskodawca w analizie klinicznej przeprowadził w tym zakresie wnioskowanie pośrednie, polegające

na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania ocenianego punktu końcowego. Na potrzeby porównania pośredniego włączono 69 badań eksperymentalnych (opisanych w 199 publikacjach), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnych. W populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, leczonych GLE/PIB, prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w poszczególnych badaniach wynosiło od 97% do 99%, w przypadku krótszej 8-tygodniowej terapii, stosowanej u chorych bez marskości wątroby oraz 99% do 100%, w przypadku schematu

12-tygodniowego, dedykowanego pacjentom z marskością wątroby. Uśrednione prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w przypadku obu schematów terapeutycznych wyniosło 99%.

Łączne prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w populacji pacjentów zakażonych GT2 HCV, leczonych GLE/PIB zarówno schematem 8-tygodniowym, jak i 12-tygodniowym wynosiło 98%. Schemat GLE/PIB 12 tyg. oceniany był dodatkowo w populacjach szczególnych tj. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym hemodializowanych) oraz u pacjentów po przeszczepieniu nerki i/lub wątroby, w których odsetek SVR12 wynosił po 98%.

Reasumując, nie przedstawiono badań randomizowanych, dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi. Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższym, wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje (pozytywne warunkowe) (SMC 2017, AWMSG 2017, NICE 2017). Warunkiem finansowania wnioskowanego produktu leczniczego jest obniżenie jego ceny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produktu Maviret jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Krótsza, 8-tygodniowa terapia GLE/PIB, przyjmowana przez chorych bez marskości wątroby, cechowała się niskim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (60%), w porównaniu z terapiami 12- i 16-tygodniowymi (71–77%). AE potencjalnie związane ze stosowaną terapią wystąpiły u 21% chorych leczonych schematem 8-tygodniowym oraz u 25% pacjentów, otrzymujących GLE/PIB przez 12 tygodni. 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 dłużej 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.

Nie oceniano dotąd bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu Maviret u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Stosując w tej populacji leczenie produktem Maviret zgodnie z zalecanym dawkowaniem, należy się kierować oceną potencjalnych korzyści i ryzyka u danego pacjenta.

Produkt 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).

Ograniczenia omawianych analiz:

- 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.
- brak jest aktualnie badań bezpośrednio porównujących GLE/PIB z technologiami alternatywnymi w subpopulacjach pacjentów zakażonych genotypem 1, 3, 4, 5, 6 HCV, a także brak jest badań pozwalających przeprowadzenie porównania pośredniego, przez wspólny komparator. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej.
- nie przedstawiono badań randomizowanych, dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii GLE/PIB z technologiami opcjonalnymi. Reasumując, wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższym wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.
- wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego.
- z uwagi na małą liczebność grupy z zakażeniem GT5 lub 6 HCV we włączonych badaniach, wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz technologii alternatywnych w tej podgrupie chorych było ograniczone.
- w niektórych badaniach, przeprowadzonych w populacji japońskiej (CERTAIN-1 i 2), schemat dawkowania RBV był zgodny z charakterystyką

produktu leczniczego (ChPL) obowiązującą w Japonii, który z kolei różni się od schematów zalecanych na terenie UE.

- nie odnaleziono badań oceniających GLE/PIB w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie oceniano jakości życia pacjentów.
- EMA zwróciła uwagę, że liczba pacjentów w badaniach była mała, co powoduje znaczną niepewność w zakresie utrzymującej się odpowiedzi wirusologicznej.
- badania kliniczne, włączone do przeglądu systematycznego, dotyczące stosowania GLE/PIB u pacjentów uprzednio leczonych, opierają się przede wszystkim na populacji pacjentów stosujących terapię intereferonową (i/lub opartą na SOF) w pierwszej linii. Wyniki badania MAGELLAN-1 (przedstawione przez Agencję w ramach dodatkowych informacji) wskazały na wiele niepewności zastosowania GLE/PIB 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. W związku z powyższym, zgodnie z opinią EMA, produkt Maviret nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami NS3/4A i (lub) NS5A.
- w opinii eksperta w/w lek powinien być stosowany jako terapia II rzutu u chorych, po nieskutecznej terapii zawierającej NS5A, z wydłużeniem terapii do 16 tygodni oraz u chorych nietolerujących innych terapii. W/w lek powinien być zastosowany szczególnie u chorych zakażonych genotypem 3, z uwagi na możliwość skrócenia terapii do 8 tygodni, możliwość zastosowania terapii bez IFN u chorych z przeciwwskazaniami medycznymi do przyjmowania IFN”.

Problem ekonomiczny

W analizie ekonomicznej zaimplementowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych dla danego genotypu. Analiza porównawcza została przedstawiona jedynie w formie tabelarycznego zestawienia, bez analizy statystycznej. W opinii Agencji, wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier). Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C, kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2019. Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Maviret w populacji pacjentów z pWZW-C, zakażonych HCV o genotypach 1-6 leczonych bezinterferonowo, związany będzie z prognozowanym wzrostem wydatków, w przypadku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [redacted] w roku 2018 oraz [redacted] w roku 2019, prognozowanymi całkowitymi oszczędnościami płatnika publicznego związanymi z finansowaniem terapii lekiem Maviret, w przypadku braku uwzględnienia umów podziału ryzyka, które wyniosą około [redacted] w roku 2018 oraz [redacted] w roku 2019.

Oszczędności dla płatnika publicznego w wariancie nieuwzględniającym RSS wynikają z przejęcia części udziałów obecnie stosowanych schematów lekowych (strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu). Z kolei wykazane dodatkowe koszty inkrementalne w wariancie z RSS wynikają z uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka dla alternatywnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym.

Główne argumenty decyzji

1. Nie przedstawiono badań randomizowanych, dowodzących wyższości lub porównywalnej skuteczności klinicznej terapii Maviret z technologiami opcjonalnymi. Wnioskodawca nie wykazał istotnej statystycznie przewagi z jakąkolwiek analizowaną technologią alternatywną. W związku z powyższym, wyniki analizy klinicznej cechują się niską wiarygodnością.
2. Obecnie, przy istniejących możliwościach terapeutycznych dla pacjentów z PZW C, największym problemem jest optymalna terapia dla osób zakażonych genotypem 3 oraz osób z zaawansowaną marskością wątroby. MaViret może być tylko stosowany u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (A wg Child-Pough), a brak jest dowodów na istotną statystycznie przewagę tej technologii z technologią alternatywną u pacjentów z genotypem 3.
3. Wprowadzenie tej opcji terapeutycznej generuje istotne wydatki (ponad [redacted]/rocznie) dla płatnika publicznego.
4. Jest to bardzo wartościowa technologia medyczna, lecz jej refundacja w oparciu o dostępne dane naukowe byłaby przedwczesna.

Dodatkowo, analitycy Agencji zwrócili 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 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 leczeni inhibitorami NS3/4A i (lub) NS5A.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4331.9.2017 „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)«”. Data ukończenia: 29.12.2017.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp.z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp.z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp.z o.o