



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Wniosek o objęcie refundacją leku Vosevi
(sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir)
w ramach programu lekowego**

„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”

we wskazaniu:

leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby
typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV,
po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4331.3.2020

Data ukończenia: 30 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gilead Sciences Poland 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAA	bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy (ang. <i>direct-acting antiviral agent</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOT	odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (ang. <i>End of Treatment Response</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FU12	12 tygodni po zakończeniu terapii (niem. <i>12 Wochen nach Therapieende</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
is	istotny statystycznie
ITT	intention to treat
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LLOQ	dolna granica oznaczalności (ang. <i>Lower Limit of Quantification</i>)
MCID	minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

ns	nieistotny statystycznie
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pWZW C	przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QD	codziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. <i>Sustained Virologic Response</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398 z późn. zm.)
VEL	welpataswir
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.1.3. Ocena jakości życia	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	51

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	51
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Koszty.....	70
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.5.	Komentarz Agencji	78
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
11.	Kluczowe informacje i wnioski	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	94
14.	Źródła.....	95
15.	Załączniki.....	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.06.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.148.2020.15.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir)
-

Wnioskowana technologia:

- Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”

we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303 – [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Postępu 17A
02-676 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.06.2020 r., znak PLR.4500.148.2020.15.MN (data wpływu do AOTMiT 25.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.09.2020 r., znak WS.4331.3.2020.ES.

Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 9 października 2020 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku: „Vosevi w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1–6 leczonych uprzednio preparatami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym”. Wersja 1.0, ██████████, Kraków, 12.02.2020;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku: „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”. Wersja 1.0, ██████████, Kraków, 12.02.2020;
- Analiza ekonomiczna dla leku: „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”. Wersja 2.0, ██████████, Kraków, 12.02.2020;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku: „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”. Wersja 2.0, ██████████, Kraków, 12.02.2020;
- ██████████, odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 09.10.2020 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vosevi, tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303								
Kod ATC	J05AP56 leki działające bezpośrednio na wirusy								
Substancja czynna	sofosbuwir + welpataswir + woksylaprewir								
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, we wskazaniu: – leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A								
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Vosevi to jedna tabletką przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem. Tabela. Zalecane czasy trwania leczenia produktem Vosevi dla wszystkich genotypów HCV. <table border="1" data-bbox="438 1010 1445 1227"> <thead> <tr> <th>Populacja pacjentów</th> <th>Czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby</td> <td>8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby</td> <td>12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci uprzednio leczeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby</td> <td>12 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>DAA: bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy (ang. direct-acting antiviral agent, DAA).</i></p> <p><i>* - W badaniach klinicznych pacjenci leczeni DAA otrzymywali schematy obejmujące dowolne połączenie następujących leków: daklataswir, dazabuwir, elbaswir, grazoprewir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (podawane z sofosbuwirem i welpataswirem do 12 tygodni).</i></p>	Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia	Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	8 tygodni	Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3	Pacjenci uprzednio leczeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni
Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia								
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	8 tygodni								
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3								
Pacjenci uprzednio leczeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni								
Droga podania	do podania doustnego								
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydom, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. W testach biochemicznych GS-461203 hamował aktywność polimerazy rekombinowanej NS5B z HCV genotypów 1b, 2a, 3a i 4a. GS-461203 nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA. Welpataswir to pangenotypowy inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które jest konieczne do replikacji wirusa. Woksylaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV. Woksylaprewir działa jako niekwalentny, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A.								

[Źródło: ChPL Vosevi]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 lipca 2017 r.
---	------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Vosevi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych.</p> <p>Terapia produktem Vosevi powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z WZW C.</p> <p>Tabela. Zalecane czasy trwania leczenia produktem Vosevi dla wszystkich genotypów HCV.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja pacjentów</th> <th>Czas trwania leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby</td> <td>8 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby</td> <td>12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci uprzednio leżeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby</td> <td>12 tygodni</td> </tr> </tbody> </table> <p>DAA: <i>bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy (ang. direct-acting antiviral agent, DAA).</i></p> <p>* – W badaniach klinicznych pacjenci leżeni DAA otrzymywali schematy obejmujące dowolne połączenie następujących leków: daklataswir, dazabuwir, elbaswir, grazoprewir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (podawane z sofosbuwirem i welpataswirem do 12 tygodni).</p>	Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia	Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	8 tygodni	Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3	Pacjenci uprzednio leżeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni
	Populacja pacjentów	Czas trwania leczenia							
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	8 tygodni								
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni 8 tygodni można rozważyć u pacjentów zakażonych genotypem 3								
Pacjenci uprzednio leżeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	12 tygodni								
Status leku sierocego	Brak								
Symbol czarnego trójkąta	<p>TAK</p> <p>Produkt leczniczy Vosevi jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania.</p>								
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. – Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. 								

[Źródło: ChPL Vosevi]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vosevi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2019 r. Agencja otrzymała od Ministra Zdrowia zlecenie w trybie art. 31n pkt 5 *Ustawy o świadczeniach* celem przygotowania opinii, dotyczącej oceny zmienionego programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)”¹.

Tabela 3. Opinie i rekomendacje Agencji dotyczące programu lekowego B.71

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2020 z dnia 10.02.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><u>Problem decyzyjny.</u> Zlecenie dotyczy oceny zasadności zmian w programie lekowym B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2),” przedstawionych w załączniku do zlecenia Ministra Zdrowia. Większość z proponowanych zmian polega na ujednoczeniu kryteriów kwalifikacji oraz monitorowania, dwie zmiany mogą mieć wpływ na populację pacjentów leczonych w programie lekowym: 1) usunięcie kryterium kwalifikacji „Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby” oraz 2) dodanie kryterium kwalifikacji: „W przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/ pibrentaswir lub sofosbuwir/walpataswir)”.</p> <p><u>Dowody naukowe.</u> Dostępne dowody naukowe i opinie ekspertów potwierdzają zasadność stosowania leków pangenotypowych w przypadku niemożności oznaczenia genotypu z powodu niskiej wiremii.</p>

¹ Opracowanie nr: OT.4320.34.2019 z dn. 6.02.2020 r., pn.: „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” [Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6487-302-2019-zlc>, dostęp: 9.10.2020 r.]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><i>Należy jednak zauważyć, że w żadnej z publikacji badań rejestracyjnych dla leków pangenotypowych: Maviret (glekaprewir/pibrentaswir) i Eplusa (sofosbuwir/welpataswir) nie zawarto informacji na temat chorych bez oznaczonego genotypu.</i></p> <p><i>Problem ekonomiczny. Przedstawione dane wskazują na niskie prawdopodobieństwo istotnego wpływu proponowanych zmian w programie lekowym na wielkość populacji docelowej uczestniczącej w programie.</i></p> <p><i>Główne argumenty decyzji. Proponowane zmiany nie wpływają na wielkość populacji docelowej i pozostają w zgodzie z rekomendacjami towarzystw naukowych.</i></p> <p><i>Uwagi Rady. Rada zwraca uwagę na podnoszony przez ekspertów problem, polegający na nieuwzględnieniu w przesłanej wersji programu leczenia zakażeń HCV za pomocą leków glekaprewir/pibrentaswir oraz ledipaswir/sofosbuwir u młodzieży od 12 roku życia, co Rada proponuje uczynić.</i></p>
<p>Opinia Prezesa AOTMiT z dnia 17.02.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji uważa za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian w dotychczasowych zapisach programu. Należy wskazać, że zmiany zaproponowane w ramach programu mają charakter głównie porządkowy. Należy jednak mieć na uwadze, że zmiana 2, może powodować rozbieżności z zapisami zawartymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego Maviret w zakresie dawkowania oraz Eplusa w zakresie skojarzenia z rybawiryną. Istotne jest zatem, aby w przypadku braku oznaczenia genotypu, ustalić go możliwie najszybciej. Równocześnie eksperci wskazują na znikomą liczbę pacjentów, u których brak jest możliwości ustalenia genotypu HCV.</p> <p>Warto także wskazać na wątpliwości wskazane przez ekspertów klinicznych dotyczące wieku pacjentów, który będzie umożliwiał włączenie do programu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28, tabletki, EAN: 05391507143303 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia i kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, opisane w rozdziale powyżej.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego leku Vosevi (SOF/VEL/VOX). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym SOF/VEL/VOX stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C), a czasy trwania leczenia dla wszystkich genotypów HCV zależne są od obecności bądź stadium marskości wątroby, jak również od tego, czy pacjenci byli (lub nie) uprzednio leczeni lekami DAA, tj.:

- pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby oraz pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby z GT 3 HCV – 8 tygodni,
- pacjenci uprzednio leczeni DAA* bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby oraz pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby – 12 tygodni.

Natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego SOF/VEL/VOX ma być zastosowany u dorosłych pacjentów z pWZW C, u których potwierdzono zakażenie genotypem 1–6 HCV w przypadku pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A, w dawkowaniu zgodnym z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Vosevi nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Vosevi w ramach istniejącego programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Proponowana we wniosku cena zbytu netto dla leku Vosevi wynosi [REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vosevi we wnioskowanym wskazaniu, produkt leczniczy Vosevi będzie dostępny w ramach programu lekowego i zostanie zakwalifikowany do odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki zakładają utworzenie nowej grupy limitowej, w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z ustawą o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów, tj. posiadanie tego samego wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane, oraz podobna skuteczność.

Wnioskodawca uzasadnił utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Vosevi, powołując się na dotychczasową praktykę organów decyzyjnych oraz obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym każdy produkt leczniczy dostępny dla pacjenta w programie lekowym B.71 refundowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedynym w swojej grupie limitowej). Zatem odrębne grupy limitowe przypisane są do leków o zbliżonym mechanizmie działania i podobnej skuteczności.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej

lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

[Źródło: Halota 2015, Szczeklik 2014; za: AWA OT.4331.4.2017]

Klasyfikacja

Ocena zaawansowania zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby oraz stopnia nasilenia zapalenia wątroby, jest istotna zarówno na etapie rozpoznania jak i leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Opracowano kilka skal służących do oceny morfologicznej tkanki wątrobowej, m.in. skalę Metavir, Scheuer'a oraz Knodell'a. W poniższych tabelach przedstawiono opis skal Metavir oraz Scheuer'a.

Tabela 6. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a

	Aktywność zapalenia wrotnego	Aktywność zapalenia zrazikowego	Zwłóknienie
0	brak/minimalna	brak	brak
1	umiarkowana	stan zapalny bez ognisk martwicy	poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne
2	łagodne zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ogniskowa martwica lub obecność ciałek apoptotycznych	włóknienie okołowrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury wątroby
3	umiarkowane zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	ciężkie ogniskowe uszkodzenie komórek	zwłóknienie powodujące zaburzenie architektury wątroby
4	ciężkie zapalenie wrotne z naciekiem z komórek plazmatycznych, z silnie zaznaczoną martwicą kęśową	martwica przęsłowa	marskość

[Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015 za: AWA OT.4331.4.2017]

Tabela 7. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Metavir

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak włóknienia	F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, brak przegród	F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, rzadkie przegrody	F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienie, liczne przegrody	F3
Marskość wątroby	F4
Aktywność martwiczo-zapalna	Punkty
Brak aktywności	A0
Łagodna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3
Bardzo ciężka aktywność	A4

[Źródło: Raport AOTMiT-OT-4351-5/2015 za: AWA OT.4331.4.2017]

Epidemiologia

W ostatnich latach w Polsce przeciwiała anti-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, zależnie od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania umożliwiają oszacowanie odsetka czynnie zakażonych HCV Polaków na 0,4–0,5% populacji, czyli wirusowe zapalenie wątroby typu C występuje u około 150 tysięcy osób. Znakomita większość z nich nie została dotychczas zdiagnozowana. Sytuacji nie ułatwia to, iż obecnie straciły na znaczeniu tak zwane grupy wysokiego ryzyka, a do identyfikacji pozostaje głównie przeciętna populacja. W związku z tym niektórzy stwierdzają, że priorytetowymi badaniami przesiewowymi powinny być objęte kobiety w wieku rozrodczym, korzystające z rutynowych badań ginekologicznych.

[Źródło: Halota 2019]

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U około 20% przewlekłe

zakażonych wirusem HCV wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (często przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL)

[Źródło: Halota 2019]

W Polsce dominuje genotyp (GT) 1b (82%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%) i GT1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie.

[Źródło: Halota 2019]

Rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15–50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5–20% w ciągu 20–25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. 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.

Na rokowanie co do wystąpienia SVR (ang. *sustained virological response*; trwała odpowiedź wirusologiczna) ma wpływ zdolność organizmu pacjenta do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylovanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV. W przewlekłym zakażeniu HCV SVR zależy również od genotypu wirusa i wyjściowego poziomu wirerii. Genotyp 1b, najczęściej występujący w Polsce, wiąże się z najgorszym rokowaniem. Pacjenci zakażeni tym genotypem najrzadziej osiągają SVR. Zazwyczaj mimo leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną zakażenie pozostaje u nich aktywne i można ich zakwalifikować albo do grupy z zakażeniem nawrotowym (ang. *relapse*) lub do grupy niereagującej na leczenie (ang. *no response*).

[Źródło: AWA OT.4331.4.2017]

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współwystępowanie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60–70%. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwipochodną, dochodząc do 70–90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia.

[Inglot 2007 za: AWA OT.4331.4.2017]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, w konsekwencji zatrzymanie się lub cofnięcie zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym.

[Źródło: Halota 2019]

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego leku, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami oraz o znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia, a także o zasadach kontynuowania i przerywania terapii.

[Źródło: Halota 2019]

Zalecenia ogólne. Zalecaj abstynencję alkoholową (alkohol nasila uszkodzenie wątroby i przyspiesza progresję do marskości), choć można dopuścić picie niewielkich ilości alkoholu (np. kieliszka wina raz na kilkanaście dni). Chorym palącym tytoń zalec zaprzestanie palenia (nasila włóknienie wątroby). Chorych podatnych na WZW typu A lub B należy zaszczepić przeciwko HAV i HBV. U chorych otyłych wdrożyć program redukcji masy ciała. Nie ma przeciwwskazań do kontynuowania pracy zawodowej (z wyjątkiem stanowisk wymagających szczególnego

wysiłku fizycznego), jak również do zajęć rekreacyjnych i uprawiania sportu. Uważa się, że korzyści przynosi picie kawy.

[Źródło: Szczeklik 2019]

Leczenie przeciwwirusowe

Celem leczenia jest eradykacja HCV, która znamienne zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

W pierwszej kolejności do leczenia powinno się kwalifikować chorych:

- z zaawansowanym włóknieniem (>1 w 5-stopniowej skali oceny [0–4] w biopsji lub oceniane metodami alternatywnymi),
- oczekujących na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu, gdy wystąpiła reaktywacja zakażenia HCV,
- z przewlekłą chorobą nerek,
- zakażonych także HBV lub HIV,
- z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV,
- zagrożonych szybką progresją choroby wątroby w związku z chorobami współistniejącymi.

W terapii stosuje się leki:

- o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct acting antivirals*); większość stosowana w postaci preparatów złożonych (GLE/PIB, SOF/VEL/VOX, SOF/VEL, SOF/LDV, EBR/GZR, OBV/PTV/r),
- a także rybawiryne (RBV; Copegus, Rebetol) – stosowana w skojarzeniu z innymi lekami.

Tabela 8. Leki stosowane w leczeniu przewlekłego WZW typu C

Grupy leków	Klasy	Leki	Dawkowanie
leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>direct acting antivirals</i> – DAA)	inhibitory NS3 (proteazy)	glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX)	300 mg 1 × dz. 100 mg 1 × dz. 150 mg 1 × dz. 100 mg 1 × dz.
	inhibitory NS5B (polimerazy)	dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF)	250 mg 2 × dz. 400 mg 1 × dz.
	inhibitory NS5A	daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) pibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL)	60 mg 1 × dz. 50 mg 1 × dz. 90 mg 1 × dz. 25 mg 1 × dz. 120 mg 1 × dz. 100 mg 1 × dz.
inne	rybawiryne	rybawiryne (RBV)	1000 mg 1 × dz. przy mc. <75 kg 1200 mg przy mc. >75 kg

[Źródło: Szczeklik 2019]

Aktualnie leczenie polega na łączeniu 2–4 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B, ew. z dodaniem RBV. Monoterapia DAA jest niedopuszczalna z powodu ryzyka selekcji szczepów opornych. O wyborze schematu i czasu trwania leczenia decydują: genotyp HCV, stopień zaawansowania włóknienia wątroby oraz rozpoznanie marskości, poprzednie leczenie i jego wynik (brak odpowiedzi lub odpowiedź częściowa bądź nawrót bez uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej), choroby współistniejące (np. niewydolność nerek) i możliwość odstawienia innych leków wchodzących w interakcje z planowanym leczeniem, oraz lokalne uwarunkowania (głównie możliwość refundacji).

Skuteczności leczenia określa się na podstawie nieobecności we krwi RNA HCV i antygenu rdzeniowego HCV (HCVcAg) po 12 tyg. od zakończenia leczenia (ew. po 12 tyg. od zakończenia leczenia DAA).

[Źródło: Szczeklik 2019]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac nad niniejszą analizą otrzymano dane NFZ dotyczące stosowania schematu leczenia SOF/VEL(Epclusa)+RBV w latach 2018–2019 w ramach PL B.71. Z danych NFZ wynika, że w 2018 r. produkt leczniczy Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną stosowało 79 pacjentów, a w 2019 r. 229. Ponadto pozyskano dane

dotyczące liczby pacjentów włączonych i leczonych w Programie Lekowym B.71 w latach 2015–2019. Z danych tych wynika, że od roku 2017 liczba pacjentów leczonych, jak i włączonych do PL maleje.

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż. w programie lekowym B.71

Rok realizacji	Liczba pacjentów		Liczba pacjentów otrzymujących leki w ramach programu
	ogółem	nowych	
2015*	2 641	2 641	2 528
2016	9 871	7 447	8 677
2017	15 386	10 684	12 167
2018	14 671	8 455	9 436
2019	11 475	7 631	8 521
	Suma:		36 858

Objaśnienia: * - dane za rok 2015 obejmują miesiące X–XII

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie przekazanych przez NFZ danych RUM-NFZ

W ramach prac nad analizą zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji wymagającej reterapii w ramach programu B.71 oraz kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Vosevi. Zdaniem Profesora Flisiaka i Profesor Pawłowskiej *odsetek pacjentów do reterapii wyniesie 3%, co oznacza 255 chorych w skali roku. Profesor Flisiak dodał także, że w rzeczywistości liczba ta będzie niższa, bo liczba leczonych co roku zmniejsza się, a w roku 2020 z powodu COVID-19 uległa znacznemu obniżeniu.* W tabeli poniżej zestawiono oszacowania ekspertów dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do objęcia leczeniem preparatem Vosevi w kolejnych latach objęcia refundacją. Liczby podane przez ekspertów dla pierwszego roku refundacji – 255 pacjentów są zbliżone do iloczynu odsetka pacjentów wymagających reterapii podawanego przez ekspertów – 3% i liczby pacjentów leczonych w PL w roku 2019 wg danych NFZ.

Tabela 10. Prognozowana liczba pacjentów kwalifikująca się do objęcia leczeniem preparatem Vosevi zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową ICD-10 B 18.2” w kolejnych latach od ewentualnego objęcia refundacją

Liczba pacjentów* kwalifikująca się do objęcia leczeniem preparatem Vosevi** w kolejnych latach po ewentualnym objęciu refundacją	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
I rok	255	255
II rok	230	235
III rok	205	215
IV rok	185	195
V rok	165	175

Objaśnienia:

* - dotyczy pacjentów dorosłych ≥ 18 r.ż. zakażonych genotypem 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A.

** - zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową ICD-10 B 18.2” (treść zawarto w pyt. 9)

Ze względu na fakt, że eksperci kliniczni zawarli w opiniach informację, że u pacjentów z analizowanym wskazaniem w ramach reterapii prócz schematu SOF/VEL±RBV stosuje się także schemat GLE/PIB (lek Maviret). Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z ChPL Maviret produkt ten nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A. Nie mniej ze względu na powyższe analitycy Agencji pozyskali dane dotyczące stosowania reterapii po stosowaniu inhibitorów NS5A w ramach PL B.71.

Tabela 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 r.ż., którzy na przestrzeni lat 2015–2019 otrzymali więcej niż 1 schemat leczenia zawierający NS5A w programie lekowym B.71

Rok realizacji	Pacjenci, u których zastosowano więcej niż 1 schemat leczenia w ramach programu lekowego (reterapia)**		Odsetek pacjentów stosujących w ramach reterapii schemat inny niż SOF/VEL+RBV
	poza schematem SOF/VEL+RBV	z uwzględnieniem schematu SOF/VEL+RBV	
2015*	45	45	100%
2016	121	137	88%
2017	131	149	88%
2018	99	147	67%
2019	18	115	16%

Objaśnienia: * - dane za rok 2015 obejmują miesiące X–XII; ** - rok – oznacza rok wejścia do programu lekowego, a pacjent mógł zastosować 2 i więcej schematów leczenia na przestrzeni lat 2015–2019

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie przekazanych przez NFZ danych RUM-NFZ

Dane NFZ potwierdzają informację przekazaną przez ekspertów, że w ramach reterapii po niepowodzeniu schematem zawierającym NS5A pacjenci otrzymują reterapię nie tylko w schemacie SOF/VEL+RBV. Należy jednak zwrócić uwagę, że od 2017 r. odsetek nowych pacjentów przyjmujących reterapię schematem innym niż SOF/VEL+RBV drastycznie maleje.

Mając na uwadze powyższe, a także zbliżone wartości dotyczące populacji docelowej wskazywane przez ekspertów i wynikające z danych NFZ przedstawionych na początku tego rozdziału Analitycy Agencji jako liczebność populacji docelowej w kolejnych latach przyjmują wartości zaprezentowane przez ekspertów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases) <https://www.aasld.org/> ;
- EASL (The European Association for the Study of the Liver) <http://www.easl.eu/> ;
- PTH (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne) <http://www.pasl.pl/> ;
- DVA (Department of Veterans' Affairs) <http://clik.dva.gov.au/> ;
- WHO (World Health Organization) <http://www.who.int/en/> ;
- GESA (Gastroenterological Society of Australia) <http://www.gesa.org.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.09.2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

W terapii pacjentów zakażonych poszczególnymi genotypami **HCV** zalecane są następujące schematy terapeutyczne:

- **GT1 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020, DVA 2018)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - SOF/VEL (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020, DVA 2018)
 - SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - SOF/LDV (AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - EBR/GZR (AASLD / IDSA 2019, EASL 2020, DVA 2018)
 - EBR/GZR + RBV (PGE HCV 2019)
- **GT2 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020, DVA 2018)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - SOF/VEL (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020)

- SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020)
- **GT3 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020, WHO 2018)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, EASL 2020, DVA 2018)
 - SOF/VEL (GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020, DVA 2018)
- **GT4 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, GESA 2020, EASL 2020, DVA 2018)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - SOF/VEL (PGE HCV 2020, GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - SOF/LDV (AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
 - EBR/GZR (AASLD / IDSA 2019, DVA 2018)
- **GT5 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020)
 - SOF/VEL (PGE HCV 2020, GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020)
- **GT6 HCV:**
 - GLE/PIB (PGE HCV 2020, GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL/VOX (PGE HCV 2020)
 - SOF/VEL (PGE HCV 2020, GESA 2020, EASL 2020)
 - SOF/VEL + RBV (PGE HCV 2020)

Terapia z zastosowaniem SOF/VEL/VOX jest rekomendowana przez 4 towarzystwa (PGE HCV 2020, AASLD / IDSA 2019, EASL 2020, DVA 2018). Zgodnie z wytycznymi PGE 2020 zaleca się stosowanie terapii SOF/VEL/VOX u pacjentów zakażonych wszystkimi genotypami (GT 1–6) wcześniej nieleczonych lub poddanych reterapii po niepowodzeniach DAA, bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby. Czas terapii ww. schematem, który wynosi 8 lub 12 tygodni, uzależniony jest od stanu klinicznego pacjenta (marskość wątroby) i rodzaju leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu DAA). Wytyczne DVA 2018 również odnoszą się do stosowania SOF/VEL/VOX u pacjentów zakażonych genotypem 1–4, rekomendując schemat leczenia u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami NS5A bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby.

Wytyczne AASLD / IDSA 2019 rekomendują stosowanie SOF/VEL/VOX u pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie następującymi schematami, w zależności od genotypu:

- pacjenci z GT 2 – SOF + inhibitory NS5A (GT2),
- pacjenci z GT 2 – IFN/RBV lub SOF + RBV (\pm INF) lub DAA (włączając NS5A: GLE/PIB),
- pacjenci z GT 4 – DAA (włączając NS5A: GLE/PIB) lub GLE/PIB lub SOF/VEL/VOX,
- pacjenci z GT 5, 6 – DAA (włączając NS5A: GLE/PIB).

Pacjenci z genotypem 1–6 bez marskości wątroby, uprzednio leczeni GLE/PIB powinni być leczeni SOF/VEL/VOX 12 tygodni, zaś u tych z wyrównaną marskością należy włączyć do schematu leczenia RBV. U pacjentów, u których leczenie SOF/VEL/VOX nie powiodło się, można zastosować SOF/VEL/VOX+RBV z wydłużeniem czasu leczenia do 24 tygodni.

Zestawienie schematów terapeutycznych rekomendowanych przez poszczególne towarzystwa / organizacje zajmujące się tematyką HCV wraz z technologiami alternatywnymi przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Schematy terapeutyczne zalecane przez PGE HCV 2020

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
GT 1 HCV		
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (GLE/PIB nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa C i D))
	12 tyg.	Pacjenci wcześniej leczeni z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby lub nerek
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (SOF/VEL/VOX nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa B i C))
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL	12 tyg.	Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A
GT 2 HCV		
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (GLE/PIB nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa C i D))
	12 tyg.	Pacjenci wcześniej leczeni z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby lub nerek
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL	12 tyg.	Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A
GT 3 HCV		
GLE/PIB	16 tyg.	Pacjenci po nieskutecznej wcześniejszej terapii
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A
GT 4 HCV		
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (GLE/PIB nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa C i D))
	12 tyg.	Pacjenci wcześniej leczeni z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby lub nerek
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL	12 tyg.	Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A
GT 5 HCV		
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (GLE/PIB nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa C i D))

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja
	12 tyg.	Pacjenci wcześniej leczeni z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby lub nerek
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL	12 tyg.	Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A
GT 6 HCV		
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni (GLE/PIB nie jest zalecany dla pacjentów z niewydolnością wątroby (Child-Pugh klasa C i D))
	12 tyg.	Pacjenci wcześniej leczeni z wyrównaną marskością wątroby i po zabiegu przeszczepienia wątroby lub nerek
SOF/VEL/VOX	8 tyg.	Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby oraz poddawani reterapii po niepowodzeniach DAA
SOF/VEL	12 tyg.	Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby
	24 tyg.	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A

Tabela 13. Schematy terapeutyczne zalecane przez AASLD / IDSA 2019

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości (jakość dowodów)	Wyrównana marskość wątroby (jakość dowodów)
GT1a, b HCV			
Pacjenci leczeni IFN/RBV			
EBR/GZR	12 tyg.	(IA)	(IA)
GLE/PIB	8 tyg.	(IA)	-
	12 tyg.	-	(IB)
SOF/LDV	12 tyg.	(IA)	-
SOF/VEL	12 tyg.	(IA)	(IA)
SOF/LDV+RBV	12 tyg.	-	(IA)
GT1 HCV			
Pacjenci leczeni NS3 + IFN/RBV			
LDV/SOF	12 tyg.	(IA)	-
SOF/VEL	12 tyg.	(IA)	-
GLE/PIB	12 tyg.	(IIa, B)	-
EBR/GZR+RBV (GT 1b)	12 tyg.	(IIa, B)	(IIa, B)
EBR/GZR+RBV (GT 1a)	16 tyg.	(IIa, B)	(IIa, B)
SOF/VEL	12 tyg.	-	(IA)
GLE/PIB	12 tyg.	-	(IIa, B)
SOF/LDV	12 tyg.	-	(IA)
Pacjenci leczeni Non-NS5A Inhibitor, Sofosbuvir			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	(IA)	-
GLE/PIB	12 tyg.	(IIa, B)	-

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości (jakość dowodów)	Wyrównana marskość wątroby (jakość dowodów)
SOF/VEL	12 tyg.	(IIa, B)	-
SOF/LDV+RBV	12 tyg.	(IIa, B)	-
SOF/VEL (GT 1a)	12 tyg.	-	(IA)
SOF/VEL (GT 1b)	12 tyg.	-	(IIa, B)
GLE/PIB	12 tyg.	-	(IIa, B)
Pacjenci leczeni NS5A Inhibitor DAA-Experienced			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IA	-
GLE/PIB	16 tyg.	(IIa, B)	-
GT 2 HCV			
Pacjenci leczeni IFN/RBV			
GLE/PIB	8 tyg.	IA	IB
SOF/VEL	12 tyg.	IA	IA
DAA-Experienced (Including NS5A Inhibitors Except Glecaprevir/Pibrentasvir Failures) SOF + RBV			
SOF/VEL	12 tyg.	IB	IB
GLE/PIB	12 tyg.	IIb, B	IIb, B
Sofosbuvir + NS5A Inhibitor-Experienced (Excluding Glecaprevir/Pibrentasvir Failures)			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IB	IB
GT 3 HCV			
Pacjenci leczeni IFN/RBV			
SOF/VEL	12 tyg.	IA	-
GLE/PIB	16 tyg.	IIa, B	IIa, B
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IIb, B	IIb, B
EBR/GZR+SOF	12 tyg.	-	IB
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	-	IIB
SOF + RBV (+/- INF)			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IB	-
GLE/PIB	16 tyg.	IIb, B	-
DAA-Experienced (Including NS5A Inhibitors Except Glecaprevir/Pibrentasvir Failures)			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IA	-
Dla pacjentów z wcześniejszą niewydolnością inhibitora NS5A i marskością wątroby zaleca się dodanie rybawiryny na bazie masy ciała.	12 tyg.	IIa, C	-
GT 4 HCV			
Pacjenci leczeni IFN/RBV			
SOF/VEL	12 tyg.	IA	IA
GLE/PIB	8 tyg./12 tyg.	IB	IIa, B
EBR/GZR	12 tyg.	IIa, B	IIa, B
SOF/LDV	12 tyg.	IIa, B	IIa, B

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości (jakość dowodów)	Wyrównana marskość wątroby (jakość dowodów)
DAA-Experienced (Including NS5A Inhibitors Except Glecaprevir/Pibrentasvir Failures)			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	IA	IA
Pacjenci leczeni GLE/PIB			
GLE/PIB+SOF+RBV	16 tyg.	Ila, B	Ila, B
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Ila, B	Ila, B
Pacjenci leczeni SOF/VEL/VOX			
GLE/PIB+SOF+RBV	16 tyg.	Ila, B	-
SOF/VEL/VOX+RBV	24 tyg.	Ila, B	Ila, B
GT 5, 6 HCV			
Pacjenci leczeni IFN/RBV			
GLE/PIB	8 tyg.	Ila, B	-
GLE/PIB	12 tyg.	-	I, B
LED/SOF	12 tyg.	Ila, B	-
SOF/VEL	12 tyg.	Ila, B	Ila, B
DAA-Experienced (Including NS5A Inhibitors Except Glecaprevir/Pibrentasvir Failures)			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Ila, B	Ila, B
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV			
Pacjenci leczeni GLE/PIB			
GLE/PIB+SOF+RBV	16 tyg.	(Ila, B)	(Ila, B)
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	(Ila, B)	(Ila, B)
SOF/VEL/VOX+RBV	12 tyg.	-	Ila, C
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV			
SOF/VEL/VOX			
GLE/PIB+SOF+RBV	16 tyg.	(Ila, B)	(Ila, B)
SOF/VEL/VOX+RBV	24 tyg.	(Ila, B)	(Ila, B)

Objaśnienia: *Terapia z wyboru; Terapia alternatywna*

I – dowody i / lub ogólne porozumienie wskazują, że procedura/leczenie jest korzystne, użyteczne i skuteczne; II - sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności i skuteczności diagnostycznej oceny, procedury lub leczenia; Ila - waga dowodów i / lub opinii przemawia za użytecznością i skutecznością; IIb - przydatność i skuteczność są mniej udowodnione na podstawie dowodów i / lub opinii; III - istnieje dowód i / lub ogólna zgoda, że diagnostyczna ocena, procedura lub leczenie nie są użyteczne i skuteczne lub w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych, metaanaliz lub ich odpowiedników; B - dane pochodzą z pojedynczej randomizowanej próby, badań nierandomizowanych lub równoważnych; C - konsensus ekspertów, opisy przypadków lub standard opieki

Tabela 14. Schematy terapeutyczne zalecane przez DVA 2018

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
GT 1 a, b HCV			
EBR/GZR	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni	-
		Pacjenci po nieskutecznym leczeniu PEG-IFN + RBV	-
GLE/PIB	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni	-
	8tyg./12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorami PEG-IFN / RBV lub SOF	-
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV lub leczeni SMV+S	-

Zalecane terapie	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości wątroby	Wyrównana marskość wątroby
	16 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorami NS5A z marskością lub bez marskości	
SOF/VEL	12 tyg.	–	Pacjenci wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni SOF (GT 1b) oraz pacjenci uprzednio leczeni inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV	
SOF/VEL+RBV	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni, nieleczeni inhibitorami NS5A	–
SOF/LDV	12 tyg.	–	Pacjenci wcześniej nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci po nieskutecznym leczeniu NS3 / 4A + PEG-IFN (\pm RBV u pacjentów z marskością)	
SOF/LDV+RBV	12 tyg.	Pacjenci po nieskutecznym leczeniu inhibitorami NS3 / 4A + PEG-IFN / RBV)	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni inhibitorami NS5A z marskością lub bez marskości wątroby	
GT2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN \pm RBV lub SOF+RBV \pm RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN \pm RBV lub SOF+RBV \pm RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/IFN \pm RBV lub SOF+RBV \pm RBV
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
GT3 HCV			
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	
		Pacjenci uprzednio leczeni SOF, ale nieleczeni NS5A	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci nieleczeni	–
	12 tyg.	–	Pacjenci nieleczeni
	16 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni PegIFN \pm RBV lub SOF+RBV \pm PegIFN	
GT4 HCV			
SOF/LDV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
SOF/VEL \pm RBV	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
	12 tyg. (z RBV)	Pacjenci uprzednio leczeni SOF, ale nieleczeni NS5A	
EBR/GZR	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF, ale nieleczeni NS5A	
	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni SOF, ale nieleczeni NS5A	
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	Pacjenci uprzednio leczeni NS5A	

Objaśnienia: Terapia z wyboru; Terapia alternatywna

Tabela 15. Schematy terapeutyczne zalecane przez wytyczne GESA 2020 (dla osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i skompensowaną chorobą wątroby, w tym dla osób z zakażeniem współistniejącym HCV-HIV)

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV			
SOF + VEL	12 tyg.	1 tabletki dziennie	1 tabletki dziennie
GLE + PIB	8 tyg.	1 raz dziennie (3 tabletki)	–
	12 tyg.	–	1 raz dziennie (3 tabletki)

Tabela 16. Schematy terapeutyczne zalecane przez EASL 2020

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
GT1 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
EBR/GZR	12 tyg. (GT 1b)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GT 2 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT 3 HCV			
SOF/VEL	12 tyg. (bez RBV)	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg. + RBV	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pacjenci uprzednio nieleczeni
	12 tyg.	Pacjenci leczeni PegIFN/RBV	–
	16 tyg.	–	Pacjenci leczeni PegIFN/RBV
SOF/VEL/VOX	12 tyg.	–	Pacjenci leczeni PegIFN/RBV Pacjenci z NS5A Y93H RAS na poziomie wyjściowym powinni być leczeni sofosbuwirem/welpataswirem plus rybawiryną lub sofosbuwirem/welpataswirem/voxilaprevirem, natomiast pacjenci bez Y93H RAS powinni być leczeni wyłącznie sofosbuwirem/welpataswirem
GT 4 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT 5 HCV			

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV
GT 6 HCV			
SOF/VEL	12 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	
GLE/PIB	8 tyg.	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV	–
	12 tyg.	–	Pacjenci uprzednio nieleczeni lub leczeni PegIFN/RBV

Objaśnienia: Terapia z wyboru

Tabela 17. Schematy terapeutyczne zalecane przez WHO 2018

Zalecany schemat	Czas trwania terapii	Populacja	
		Brak marskości	Marskość wątroby
SOF/VEL	12 tyg.	+	+
SOF/DCV	12 tyg.	+	Może być rozważane w krajach, w rozpowszechnienie genotypu 3 jest <5%
	24 tyg.	–	+
GLE/PIB	8 tyg.	+	–
	12 tyg.	–	+
	16 tyg.	GT 3 Pacjenci leczeni wcześniej INF i/lub RBV	GT 3 Pacjenci leczeni wcześniej INF i/lub RBV

Objaśnienia: Terapia z wyboru

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do ośmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych u pacjentów dorosłych chorych na przewlekłe WZW C, zakażonych różnymi genotypami HCV i leczonych wcześniej z użyciem inhibitora NS5A według opinii ekspertów klinicznych

Uprzedni schemat leczenia z inhibitorem NS5A wg aktualnego programu lekowego B.71	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
SOF + LED ±RBV (GT 1)	SOF + VEL ± RBV GLE + PIB	SOF + VEL ± RBV GLE + PIB
GZR + EBR ±RBV (GT 1 lub 4)	SOF + VEL ± RBV GLE + PIB	SOF + VEL ± RBV GLE + PIB
SOF + VEL ±RBV (GT 1, 2, 3, 4, 5, 6)	GLE + PIB	GLE + PIB
GLE + PIB (GT 1, 2, 3, 4, 5, 6)	SOF + VEL ± RBV	SOF + VEL ± RBV

Objaśnienia: SOF – sofosbuwir, LED – ledipaswir, RBV – rybawiryna, GZR – grazoprewir, EBR – elbaswir, WEL – welpataswir, GLE – glekaprewir, PIB – pibrentaswir

Tabela 19. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych, w aspekcie ich znaczenia klinicznego dla oceny stanu lub efektywności klinicznej terapii u pacjentów z przewlekłym WZW C

Punkt końcowy	Jakie znaczenie kliniczne ma dany punkt końcowy dla oceny stanu/efektywności terapii u danego pacjenta?		Minimalna wielkość zmiany, która ma istotny wpływ na stan kliniczny chorego	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
SVR	Kluczowy.	Podstawowe, uzyskanie SVR jest celem terapii.	Parametr ten funkcjonuje w układzie zero-jedynkowym. Albo SVR uzyskano, albo nie.	Uzyskanie SVR – wyleczenie.
przełom wirusologiczny	Przy obecnych terapiach praktycznie się nie zdarza.	Niewiele, świadczy o nieskuteczności terapii, ale przy stosowaniu terapii bezinterferonowych występuje rzadko.	–	–
nawrót choroby	Marginalne – występuje rzadko.	jw.	–	–
jakość życia	Jest ważna.	Ważne.	Nie stosuje się w programach lekowych kwestionariuszy jakości życia. Terapie zawarte w omawianym programie są praktycznie pozbawione działań niepożądanych, a u wielu chorych poprawa subiektywna jakości życia następuje jeszcze w trakcie trwania terapii.	Wyleczenie wiąże się z poprawą jakości życia. W obowiązujących programach lekowych nie stosuje się kwestionariusza SF-36 oraz CLDQ-HCV.

Tabela 20. Zestawienie opinii eksperckich dotyczących stosowania leku Vosevi we wnioskowanym wskazaniu

Zakres pytań	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie odpowiedzą na terapię bezinterferonową, a zwłaszcza lekami najsilniejszymi aktualnie – pangenotypowymi: SOF + VEL ±RBV i GLE + PIB	Brak opcji terapeutycznych dla pacjentów, którzy nie odpowiedzą na terapie pangenotypowe: SOF + VEL ±RBV i GLE + PIB
Problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak. Powinna być jak najszybciej włączona do programu lekowego.	Brak.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Istnieje ryzyko, że opcja SOF + VEL + VOX będzie wykorzystywana przed wyczerpaniem innych pangenotypowych opcji terapeutycznych. Jeżeli jednak oceniana technologia zostanie wyceniona na zbliżonym poziomie, to będzie bez znaczenia.	Ewentualne zastosowanie jako pierwszej terapii.
Dodatkowe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Vosevi w porównaniu ze stosowaniem aktualnie refundowanych produktów leczniczych	Możliwość ostatecznego wyleczenia z zakażenia HCV po niepowodzeniach wcześniejszych terapii zmniejsza znacząco ryzyko marskości wątroby i raka wątroby, a przez to wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość.	Wyleczenie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie a co za tym idzie: - Zmniejszenie ryzyka progresji choroby do marskości wątroby, niewydolności wątroby, raka pierwotnego wątroby i w konsekwencji konieczności transplantacji wątroby lub zgonu - Poprawa jakości życia chorego - Zmniejszenie rezerwuaru zakażeń HCV

Zakres pytań	Ekspert	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak: przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać szczególnie uwzględnione w niniejszym procesie	Rekomendacje PGE-HCV na rok 2020. <i>Halota W., Flisiak R., Juszczyk J., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Tomaszewicz K.</i> <i>Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020, Clin Exp HEPATOL 2020; 6, 3: 163–169</i>	EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series J.Hepatol 2020; 1-49. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV Clin.Exp. Hepatol. 2020;6,3:163-169.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A) refundowana jest jedna technologia medyczna: Epclusa w ramach programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 89), w ramach programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące preparaty:

- 1) Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA):
 - a) Zepatier (elbaswir + grazoprewir) – u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem genotypami 1 lub 4 HCV;
 - b) Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) – u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem genotypami 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV;
 - c) Harvoni (ledipaswir + sofosbuwir) – u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem genotypem 1 HCV;
 - d) Epclusa (sofosbuwir + welpataswir) – u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem genotypami 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV;
- 2) Rebetol (rybawiryna) – u pacjentów, u których niezbędna jest do terapii skojarzonej z lekami zawierającymi substancje czynne: elbaswir + grazoprewir, ledipaswir + sofosbuwir lub sofosbuwir + welpataswir.

W ramach programu B.71 poszczególne preparaty DAA dawkuje się zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktów Lecznicych. Dawkę rybawiryny dobiera się na podstawie ChPL właściwego dla konkretnego leku z grupy DAA. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, substancja czynna, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.71							
Zepatier, E basvirum + Grazoprevirum, tabl. powł., 50+100 mg	28 szt.	05901549325102	45 360,00	47 628,00	47 628,00	bezpłatny	0
Maviret, Glecaprevirum + Pibrentasvirum, tabl. powł., 100+40 mg	84 szt.	08054083015927	53 222,40	55 883,52	55 883,52	bezpłatny	0
Harvoni, Ledipasvirum + Sofosbuvirum, tabl. powł., 90+400 mg	28 szt.	05391507141217	56 158,92	58 966,87	58 966,87	bezpłatny	0

Nazwa, substancja czynna, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Epclusa, Sofosbuvirum + Velpatasvirum, tabl. powł., 400 + 100 mg	28 szt.	05391507142108	38 016,00	39 916,80	39 916,80	bezpłatny	0
Rebetol, Ribavirinum, kaps. twarde, 200 mg	140 szt.	05909990999828	1 577,26	1 656,12	1 656,12	bezpłatny	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60)

W dniach 5–12.10.2020 r. z bazy świadczeń NFZ (SWIAD), posiadanej przez Agencję, wygenerowano dane dotyczące „rzeczywistej” refundacji leków stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW C w latach 2015–2019. Zidentyfikowano łącznie 9 preparatów, w tym 8 z grupy leków DAA, które rozliczano w ramach programu B.71 oraz rybawirynę, która jest niezbędna do terapii skojarzonej z lekami z grupy DAA, rozliczaną w ramach programu B.2 do 30.08.2020 r. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL), wartość i wielkość refundacji leków stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w latach 2015–2019 w ramach programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”

Rok:	2015			2016			2017			2018			2019		
Substancja czynna	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)
<i>Daklatasvirum**</i>	51			278			140			1			–		
<i>Dasabuvirum**</i>	2 258			4 414			4 882			1 869			50		
<i>Elbasvirum + Grazoprevirum**</i>	–			–			1 726			2 613			2 132		
<i>Glecaprevirum + Pibrentasvirum**</i>	–			–			–			828			3 231		
<i>Ledipasvirum + Sofosbuvirum**</i>	84			2 815			3 766			2 466			840		
<i>Ombitasvirum + Paritaprevirum + Ritonavirum**</i>	2 361			4 660			5 235			2 047			53		
<i>Sofosbuvirum**</i>	24			862			1 269			607			6		
<i>Sofosbuvirum + Velpatasvirum**</i>	–			–			–			905			2 282		
Suma końcowa	2 528			8 677			12 167			9 436			8 521		

Tabela 23. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL), wartość i wielkość refundacji substancji czynnej rybawiryna w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w latach 2015–2019 w ramach programu lekowego B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”

Rok:	2015			2016			2017			2018			2019		
Substancja czynna	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)	Liczba pacjentów*	Wartość refundacji (zł)	Wielkość refundacji (mg)
<i>Ribavirinum**</i>	2			1 080			1 265			822			335		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 24. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
SOF/VEL* + RBV	<p>„W ocenianej populacji schemat SOF/VEL/VOX zostanie porównany z inną wysokoskuteczną terapią o charakterze pangenotypowym – tj. SOF/VEL (Epclusa). Preparat Epclusa jest powszechnie stosowany w ramach obowiązującego programu lekowego (19% udziału w sprzedaży wg opakowań za I kwartał 2019 roku, data wprowadzenia do programu B.71: lipiec 2018 r.), tym samym zostanie przeprowadzone porównanie z technologią obecnie refundowaną i znajdującą zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Co więcej, wskazania rejestracyjne dla preparatu Epclusa (a tym samym zapisy programu lekowego), dopuszczają jego zastosowanie także u pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych z wykorzystaniem DAA z klasy inhibitorów NS5A – co w pełni odpowiada wcześniej przedstawionej populacji docelowej. Preparat ten, dla zapewnienia optymalnych wyników terapii, w tak zdefiniowanej populacji pacjentów stosuje się przez okres 24 tyg. w skojarzeniu z RBV. W ramach analiz odstąpiono jednocześnie od próby porównania przedmiotowej interwencji z pozostałymi refundowanymi schematami, gdyż ich zastosowanie w proponowanej populacji pacjentów nie jest zalecane po niepowodzeniu NS5A.”</p>	<p>Komparator przyjęty przez wnioskodawcę stanowi 1 schemat leczenia możliwy do zastosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu leczeniem inh bitorami NS5A. W Polsce refundowany jest aktualnie lek Epclusa (sofosbuwir + welpataswir), we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, tj. do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, zakażonych genotypami 1–6 HCV. Ponadto w ChPL Epclusa zawarto informację, iż pomimo braku badań danych klinicznych potwierdzających skuteczność sofosbuwiru/welpataswiru w tej subpopulacji, leczenie tym produktem w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) przez 24 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których leczenie schematem zawierającym NS5A zakończyło się niepowodzeniem i uznaje się, że należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznego postępu choroby i oraz nie mają dostępnych innych opcji terapeutycznych. Biorąc pod uwagę powyższe, wybór schematu leczenia: sofosbuwir/welpataswir + rybawiryna jako komparatora jest w opinii analityków zasadny.</p>

* - w dawce 400/100 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL przez 24 tyg.

Komentarz Agencji:

W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca powołuje się na wysokoskuteczne działanie pangenotypowe leku Epclusa, a także na powszechność stosowania tego produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.71. Wnioskodawca podkreśla także, iż zgodnie z ChPL Epclusa lek ten jest możliwy do stosowania u pacjentów po uprzednim nieskutecznym leczeniu z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy inhibitorów NS5A, zatem w pełni odpowiada to wnioskowanej populacji docelowej.

Eksperti kliniczni wskazują u pacjentów z pWZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami NS5A zakończyło się niepowodzeniem na możliwość stosowania zamiennie w praktyce klinicznej dwóch schematów leczenia, tj.: 1) SOF/VEL±RBV, oraz 2) GLE/PIB (lek Maviret). Wg ChPL Maviret produkt ten nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów uznano za wystarczające.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10 B18.2) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6 (GT1–6), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.”

Do analizy klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem „włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające ocenę odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.”

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS.

Tabela 25. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni GT1–6 HCV, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana) po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorem NS5A 	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których populację stanowili: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, w tym osoby poddawane dializom, aktywni narkomani, pacjenci po przeszczepie nerek lub ze wskazaniami do przeszczepu, pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, badania, w których liczba pacjentów była mniejsza niż 10 osób lub w którym ocenianą interwencje/komparator przyjmowało <5 osób 	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym i ChPL Vosvi
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> SOF w dawce 400 mg stosowany w skojarzeniu z VEL w dawce 100 mg oraz VOX w dawce 100 mg przyjmowane doustnie, raz na dobę, w schemacie zgodnym z ChPL* SOF/VEL i VOX zarówno w postaci jednej tabletki, jak i w postaci osobnych tabletek w zarejestrowanych dawkach. 	–	Interwencja zgodna z wnioskowaną
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL w dawce 400/100 mg, dla której zapisy ChPL** dopuszczają jej stosowanie po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A z zaleceniem wydłużenia leczenia do 24 tygodni i skojarzeniu z RBV 	–	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź wirusologiczna: 	–	Wybrany punkt końcowy SVR jest surogatem klinicznie istotnych punktów końcowych, ale jest rekomendowany przez EMA i FDA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12) – I rzędowy punkt końcowy - przełom wirusologiczny, - nawrót choroby, - jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> · SF-36: <ul style="list-style-type: none"> · PCS · MCS · CLDQ-HCV • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ działania niepożądane ogółem, ○ ciężkie działania niepożądane ogółem, ○ działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, ○ działania niepożądane związane z leczeniem, ○ zgony, ○ wybrane działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> - anemia, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy, bezsenność, świąd. 		w ocenie skuteczności leczenia przewlekłego WZW C oraz został wskazany przez ekspertów.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną, • badania obserwacyjne oceniające efektywność SOF/VEL/VOX w rzeczywistej praktyce klinicznej – warunkiem włączenia badań obserwacyjnych dla technologii referencyjnych było odnalezienie badań tego typu dla SOF/VEL/VOX. 	–	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów – abstrakty konferencyjne uwzględniano wyłącznie w przypadku, gdy stanowiły one uzupełnienie do publikacji pełnotekstowej. 	–	Brak uwag

Objaśnienia:

* - zalecany czas trwania leczenia wynosi 12 lub 24 tyg. odpowiednio u pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby (w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (zakażenie genotypami 1–6 HCV) po niepowodzeniu DAA (w tym po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A)

** - zalecany czas trwania leczenia wynosi 24 tyg. tak u pacjentów bez marskości wątroby, jak i z wyrównaną marskością wątroby (w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (zakażenie genotypami 1–6 HCV) po niepowodzeniu DAA (w tym po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A)

„-” - brak informacji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką hepatologiczną i wirusologiczną (CCO, NATAP, HCV-Trials), strony wybranych

agencji rządowych (FDA, EMA, NICE, IQWiG) oraz stronę producenta leku (Gilead). Jako datę ostatniego pełnego wyszukiwania podano 12.02.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i technologii referencyjnej (komparatora). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.09.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SOF/VEL/VOX (Papaluca 2020) w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD), opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 13 badań pierwotnych (eksperymentalne i RWD) opisanych w 33 publikacjach odnoszących się do skuteczności i/ lub bezpieczeństwa leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C (genotypy 1–6 HCV), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A z użyciem schematów leczenia SOF/VEL/VOX lub SOF/VEL+RBV:

1) badania eksperymentalne:

a) SOF/VEL/VOX (n= 24):

- POLARIS I (Bourlière 2017, AASLD 2017, ClinicalTrials.gov 2017a, EMA 2017, FDA 2017, IQWiG 2017, NICE 2018, Younossi 2017, Bourlière 2018, Younossi 2019, Sarrazin 2018),
- TRILOGY-III (Lawitz 2017a, ClinicalTrials.gov 2017b, EASL 2016, Lawitz 2017b),
- GS-US-367-1168 (Lawitz 2016, ClinicalTrials.gov 2017c),
- GS-US-367-1169 (Gane 2016, ClinicalTrials.gov 2017d),
- RESOLVE (Wilson 2019, ClinicalTrials.gov 2017e),
- Ruane 2019 (Ruane 2019, EASL 2019, ClinicalTrials.gov 2019);

b) SOF/VEL+RBV (n= 4):

- Gane 2017 (Gane 2017, ClinicalTrials.gov 2017f, EASL 2017),
- Izumi 2018;

2) badania RWD:

a) SOF/VEL/VOX (n= 3):

- Belperio 2019,
- Llaneras 2019,
- Pearlman 2019;

b) SOF/VEL+RBV (n= 2):

- Bwa 2019,
- GEHEP-004 (Perez 2019)

Powyższe badania nie porównywały bezpośrednio SOF/VEL/VOX z komparatorem (SOF/VEL+RBV, 24 tyg.), zatem wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu wnioskowania pośredniego w tym zakresie. Wnioskodawca ze względu na brak badań porównujących oceniane interwencje ze wspólnym komparatorem, jak również z powodu licznych ograniczeń metodologicznych uwzględnionych prac, uznał za konieczne przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, które polegało na tabelarycznym i graficznym zestawieniu uśrednionych prawdopodobieństw wystąpienia danego punktu końcowego.

Skuteczność analizowano w ujęciu pangentypowym oraz z podziałem na poszczególne genotypy HCV. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono bez względu na genotyp HCV oraz wcześniejsze leczenie DAA, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Dodatkowo, zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo analizowano osobno wśród pacjentów bez marskości wątroby, z wyrównaną marskością wątroby, jak i bez względu na marskość.

Dane po transformacji FT zostały poddane metaanalizie. Wyboru modelu statystycznego stosowanego do metaanaliz dokonywano na podstawie wyniku uzyskanego w teście heterogeniczności Q badań klinicznych. Hipotezą zerową był brak heterogeniczności pomiędzy badaniami, zaś hipoteza alternatywna zakładała istnienie heterogeniczności. Uzyskanie wartości p w teście Q poniżej 0,1 ($p < 0,1$) pozwalało na odrzucenie hipotezy zerowej i przyjęcie hipotezy alternatywnej. W przypadku niestwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie wyniku testu Q (wartość $p \geq 0,1$), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu stałego (*fixed effect model*) odwrotnej wariancji. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu efektów losowych DerSimonian-Laird (*random effect model*). Poziom heterogeniczności oceniano za pomocą współczynnika I^2 .

Szczegółowe informacje dot. metodyki przedstawiono w rozdziale 2.7.1 w AK wnioskodawcy (str. 21–22).

Ponadto w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (Childs-Kean 2019, Djambazow 2019, Fathi 2017, Gimeno-Ballester 2017, Martin 2017, Mettikanont 2019, Chahine 2018, Li 2017), w których oceniano stosowanie SOF/VEL/VOX u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA (w tym inhibitorów NS5A). Jakość włączonych przeglądów wnioskodawca ocenił na krytycznie niską bądź niską (wg narzędzia AMSTAR II). W czterech przeglądach (Li 2017, Childs-Kean 2019, Djambazow 2019, Chahine 2018) włączano pacjentów zakażonych genotypami 1–6 HCV, w trzech – wyłącznie genotypem 3 HCV (Gimeno-Ballester 2017, Martin 2017 i Fahti 2017), a w jednym – wyłącznie genotypem 6 HCV (Mettikanont 2019). Opis przeglądów wraz z wnioskami znajduje się w rozdz. 9 str. 55 AK wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań przedstawionych w analizach wnioskodawcy, w podziale na badania dotyczące odpowiednio schematów: SOF/VEL/VOX i SOF/VEL+RBV. Pełna charakterystyka badań znajduje się w rozdz. 3.2. str. 25 oraz w Aneksie B str. 85 AK wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneksie B do AK wnioskodawcy.

Charakterystyki badań dla SOF/VEL/VOX

Tabela 26. Skrócowa charakterystyka wybranych badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – schemat leczenia: SOF/VEL/VOX

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>POLARIS-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie (badacz, uczestnik), fazy 3, grupy równoległe <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> superiority <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa B: PLC → SOF/VEL/VOX <p>Po 12 tygodniach pacjenci z placebo mogli otrzymywać SOF/VEL/VOX</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci zdolni do wyrażenia świadomej zgody Wiek ≥ 18 lat, BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$, HCV RNA $\geq 104 \text{ IU/ml}$ podczas skriningu, przewlekłe WZW C GT1–6, choroba ≥ 6 miesięcy udokumentowana w historii choroby lub przez biopsję, marskość oceniona na podstawie biopsji (Metavir F4, Ishak 5–6) lub F broScan ($>12,5 \text{ kPa}$) lub FibroTest ($>0,75 + \text{APRI} >2$), Stosowanie metod antykoncepcyjnych wyszczególnionych w protokole. Pacjenci wcześniej leczeni NS5A co najmniej 4 tygodnie <p>– ostatnie leczenie zakończone przynajmniej 8 tyg. przed skriningiem,</p> <p>– pacjenci nie mogli przerwać ostatniego schematu leczenia z powodu działań niepożądanych lub niepowodzenia leczenia wynikającego z niestosowania się do zaleceń terapii,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia), odsetek uczestników, którzy na stałe przegrali leczenie ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR4 (odsetek uczestników z SVR w 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie (grupa interwencji)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – dokumentacja medyczna pacjenta musi zawierać wystarczającą ilość szczegółów dotyczących wcześniejszego leczenia oraz potwierdzić kwalifikowalność. • Obrazowanie wątroby w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem u pacjentów z marskością wątroby w celu wykluczenia HCC, • Kobiety z potencjałem rozrodczym: negatywny wyn k testu ciążyowego z krwi w dniu scriningu oraz negatywny wynik testu ciążyowego z moczu w pierwszym dniu rekturacji, • Kobiety karmiące musiały wyrazić zgodę na przerwanie karmienia, • Uczestnicy muszą przestrzegać zaleceń dawkowania i harmonogramu badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), innej niż HCV, która mogłaby jakkolwiek wpływać na uczestnictwo w badaniu: <ul style="list-style-type: none"> – zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub stan pooperacyjny, który może wpływać na wchłanianie badanego leku; – trudności w pobieraniu krwi i/lub zły dostęp żylny, – niewyrównana marskość wątroby (w tym wodobrzusze, encefalopatia, krwotok z żyłaków) – pacjenci po przeszczepie narządów litych; – istotna klinicznie choroba serca; – pacjenci z niestabilnym stanem psychicznym w tym hospitalizacja, próba samobójcza i/lub okres niezdolności do pracy spowodowany chorobą psychiczną w ciągu dwóch lat przed skriningiem; – nowotwory złośliwe w ciągu 5 lat przed skriningiem, z wyjątkiem określonych nowotworów, które zostały skutecznie wyleczone metodą chirurgiczną (m.in. nowotwór podstawnokomórkowy skóry); – znaczna alergia na leki (np. hepatotoksyczność) • Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu, • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu (ALT > 10-krotności górnej granicy normy (ULN, <i>upper limit of normal</i>), AST >10xULN, bilirubina >1,5xULN, płytki krwi <50 000/μl, HbA1c >8,5%, klirens kreatyniny <50ml/min, hemoglobina <10g/dl, albumina <3g/dl, INR >1,5xULN) • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • Przewlekła choroba wątroby o etiologii innej niż HCV, • Infekcja HBV lub HIV. • Klinicznie istotne nadużywanie a alkoholu bądź narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem. • Znana nadwrażliwość na badany lek, jego metabolity lub substancje pomocnicze. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 416</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> – 264 pacjentów, 263 otrzymało leczenia – śr. wiek: 58 lat (SD 8,5) zakres 27–84 – 200 mężczyzn (76%) • Komparator: <ul style="list-style-type: none"> – 152 pacjentów – śr. wiek: 59 lat (SD 8,0) zakres 29–80 	<ul style="list-style-type: none"> • SVR24 (odsetek uczestników z SVR w 24 tygodnie po zaprzestaniu leczenia), • odsetek uczestników z HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, • zmiana HCV RNA od wizyty początkowej, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (ang. <i>rebound</i>)), • nawrót wirusologiczny, • profil bezpieczeństwa (działania i zdarzenia niepożądane) <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 (odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną 12 tygodni po zaprzestaniu leczenia) • odsetek uczestników, którzy na stałe przerwali leczenie ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4, • SVR24, • odsetek uczestników z HCV RNA <LLOQ podczas leczenia, • zmiana HCV RNA od wizyty początkowej, • niepowodzenie wirusologiczne (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (ang. <i>rebound</i>)), • nawrót wirusa • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>– 121 mężczyzn (80%)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: 3 pacjentów (1 nigdy nie otrzymał leczenia, 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 utracony w okresie follow-up) • Komparator: 3 pacjentów (zdarzenia niepożądane) 	
<p>GS-US-367-1168</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • nierandomizowane, • eksperymentalne, • badanie otwartej próby (brak zaślepienia), • badanie fazy 2. <p><u>Hipoteza badania:</u> brak hipotezy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL+VOX <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL+VOX 400/100+100 mg QD <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥18 r.ż.) • osoby z przewlekłym WZW C • HCV RNA ≥104 IU / ml w badaniu przesiewowym • genotyp 1 HCV • marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak ≥5, fibroscan > 12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 • wraz ze wskaźnikiem aminotransferazy asparaginianowej >2 • stosowanie dwóch metod antykoncepcji w przypadku kobiety w wieku rozrodczym lub aktywnego seksualnie mężczyzny <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobieta w ciąży lub karmiąca • dekompensacja funkcji wątroby (tj. wodobrzusze, encefalopatia lub krwotok z żyłaków) • rak wątrobowokomórkowy (HCC) lub inny klinicznie znaczący nowotwór złośliwy • zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub (HIV) • historia klinicznie znaczącej choroby lub jakiegokolwiek innego schorzenia, które może kolidować z leczeniem danej osoby, oceną lub przestrzeganiem protokołu • nieprawidłowe wyn ki laboratoryjne (tj.: liczba płytek krwi <50000 komórek/μl, hemoglobina <110 g/l dla kobiet i <120 g/l dla mężczyzn, albumina <30 g/l, kreatynina <60 ml/min obliczona za pomocą równania Crockofta-Gaulta, i czas protrombinowy lub stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy) (liczba płytek krwi <50000 komórek/μl, hemoglobina <110 g/l dla kobiet i <120 g/l dla mężczyzn, albumina <30 g/l, kreatynina <60 ml/min obliczona za pomocą równania Crockofta-Gaulta, i czas protrombinowy lub stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy) <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 197</p> <p>Kohorta 1*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=134 Pacjenci, u których nie podejmowana wcześniej leczenia <p>Kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=63 Pacjenci leczeni wcześniej przy użyciu inhibitorów NS5A lub dwoma albo więcej DAA. Pacjenci bez marskości wątroby: 31 Pacjenci z marskością wątroby:32 <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u></p> <p>Kohorta 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci bez marskości wątroby: 57 lat • pacjenci z marskością wątroby: 59 lat <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci bez marskości wątroby: 74% mężczyzn • pacjenci z marskością wątroby: 81% mężczyzn 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną po 12 tygodniach leczenia (SVR12) • występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) po 4 i 24 tygodniu od zakończenia leczenia (SVR4 i SVR24) (SVR4 i SVR24 zdefiniowano jako HCV RNA <LLOQ odpowiednio po 4 i 24 tygodniach od podania ostatniej dawki badanego leku) • odsetek uczestników z HCV RNA <LLOQ po 6, 8 lub 12 tygodniach od zakończenia leczenia • zmiana HCV RNA w stosunku do wartości wyjściowej po 6, 8 lub 12 tygodniach od zakończenia leczenia • odsetek uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym występujących do 24 tygodni po leczeniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 0 <p>* - Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia wyłącznie grupa pacjentów z Kohorty 2, dlatego przedstawiono charakterystykę pacjentów tylko dla tej grupy.</p>	
<p>GS-US-367-1169</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe nierandomizowane eksperymentalne badanie otwartej próby (brak zaślepienia) badanie fazy 2 <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak hipotezy <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+VOX <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+VOX 400/100+100 mg QD <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli (≥18 r.ż.) osoby z przewlekłym zakażeniem HCV HCV RNA ≥104 IU / ml w badaniu przesiewowym genotypy HCV 2, 3, 4, 5 lub 6 marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak ≥5, fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 wraz ze wskaźnikiem aminotransferazy asparaginianowej >2 stosowanie dwóch metod antykoncepcji w przypadku kobiety w wieku rozrodczym lub aktywnego seksualnie mężczyzny <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobieta w ciąży lub karmiąca dekompensacja funkcji wątroby (tj. wodobrzusze, encefalopatia lub krwotok z żyłaków) rak wątrobowokomórkowy (HCC) lub inny klinicznie znaczący nowotwór złośliwy zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub HIV historia klinicznie znaczącej choroby lub jakiegokolwiek innego schorzenia, które może kolidować z leczeniem danej osoby, oceną lub przestrzeganiem protokołu nieprawidłowe wyniki laboratoryjne tj. (liczba płytek krwi <50000 komórek/μl, hemoglobina <110 g/l dla kobiet i <120 g/l dla mężczyzn, albumina <30 g/l, kreatynina <60 ml/min obliczona za pomocą równania Crockofta-Gaulta, i czas protrombinowy lub stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy) (liczba płytek krwi <50000 komórek/μl, hemoglobina <110 g/l dla kobiet i <120 g/l dla mężczyzn, albumina <30 g/l, kreatynina <60 ml/min obliczona za pomocą równania Crockofta-Gaulta, i czas protrombinowy lub stężenie bilirubiny bezpośredniej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy) <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=128</p> <p>Kohorta 1*:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=63 Pacjenci u których nie podejmowano wcześniej leczenia. <p>Kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=65 Pacjenci leczeni wcześniej DAA z interferonem lub bez. Pacjenci bez marskości wątroby: 36 Pacjenci z marskością wątroby:29 <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u></p> <p>Kohorta 2</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci bez marskości wątroby: 57 lat pacjenci z marskością wątroby: 58 lat <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci bez marskości wątroby: 72% mężczyzn pacjenci z marskością wątroby: 72% mężczyzn <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (HCV RNA w surowicy na poziomie <15 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia (SVR12). występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) po 4 i 24 tygodniu od zakończenia leczenia (SVR4 i SVR24) (SVR4 i SVR24 zdefiniowano jako HCV RNA <LLOQ odpowiednio po 4 i 24 tygodniach od podania ostatniej dawki badanego leku.) odsetek uczestników z HCV RNA <LLOQ po 6, 8 lub 12 tygodniach od zakończenia leczenia zmiana HCV RNA w stosunku do wartości wyjściowej po 6, 8 lub 12 tygodniach od zakończenia leczenia odsetek uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym występujących do 24 tygodni po leczeniu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Grupa pacjentów bez marskości wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent (zgon przed ukończeniem badania) <p>Grupa pacjentów z marskością wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 pacjentów (1 – zdarzenia niepożądane, 1 – brak skuteczności leczenia) <p><i>* - Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia wyłącznie grupa pacjentów z Kohorty 2, dlatego przedstawiono charakterystykę pacjentów tylko dla tej grupy.</i></p>	
<p>TRILOGY III*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p> <p><i>* - W ramach badania oceniano 2 ramiona, przy czym niniejsza charakterystyka uwzględnia tylko charakterystykę jedno z nich, ze względu na brak rejestracji terapii SOF/VEL/VOX w skojarzeniu z RBV, a tym samym nie uwzględniania go w analizach</i></p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • eksperymentalne, • randomizowane, stratyfikacja względem stosowania inhibitorów NS5A i marskości wątroby • jednośrodkowe, • badanie otwartej próby, • fazy 2, • grupy równoległe <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoteza badawcza nie była testowana <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • BMI ≥ 18kg/m²; • Przewlekłe zapalenie WZW typu C, GT1 • HCV RNA ≥ 104 IU/ml podczas skriningu; • Pacjenci leczeni uprzednio co najmniej jednym lekiem DAA (inhibitor proteazy NS3/4A, inhibitory NS5A lub NS5B) z lub bez RBV i/lub pegIFN przez ≥ 6 tyg., przy czym ostatecznie leczenie musiało zostać zakończone co najmniej 8 tygodni przed skriningiem • Pacjenci bez marskości oraz z wyrównaną marskością; • Stosowanie metod antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym i aktywnych seksualnie mężczyzn <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z koinfekcją HIV lub HBV • Obecność klinicznie istotnej choroby (aktywnej lub w wywiadzie), która mogłaby jakkolwiek wpływać na leczenie, ocenę czy zgodność z protokołem • Niewyrównana marskość wątroby; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych. • Pacjenci po przeszczepie narządów litych, z chorobą płuc lub serca, pacjenci z porfirią • Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG podczas skriningu; • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu: co najmniej 10-krotnie przekroczona wartość górnej granicy normy (GGN) ALT, co najmniej 10-krotnie przekroczona wartość GGN AST, co najmniej 1,5-krotnie przekroczona wartość GGN dla bilirubiny bezpośredniej, mniej niż 75 000/μL płytek krwi u pacjentów bez marskości i mniej niż 50 000/μL u pacjentów z marskością, hemoglobina A1c$>8,5\%$, klirens kreatyniny<60mL/min, hemoglobina <11g/dl u kobiet i <12 g/dl dla mężczyzn, albumina <3g/dl lub wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego większa niż 1,5 krotność wartości górnej granicy normy, chyba, że pacjent miał hemofilię lub otrzymywał antykoagulanty, które miały wpływ na INR <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: n= 24 <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 54 (18–71) <p><u>Mężczyźni n (%):</u> 16 (67)</p> <p><u>Kobiety n (%):</u> 8 (33)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12, • przerwanie leczenia ze względu na działania niepożądane <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4 i SVR24 • HCV RNA $<LLOQ$ podczas leczenia • Zmiana HCV RNA • Niepowodzenie wirusologiczne, definiowane jako niepowodzenie w trakcie leczenia (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (ang. <i>rebound</i>), brak odpowiedzi) oraz nawrót <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RESOLVE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> University of Maryland, Baltimore</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eksperymentalne, wieloośrodkowe, fazy 2b, nierandomizowane, model przypisania do jednej grupy (single group assignment), open-label <p><u>Hipoteza badania:</u> brak hipotezy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) (FDC) tabletki doustnie raz dziennie z jedzeniem <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy wyrazili pisemną zgodę Dostępność przez okres obserwacji 44 tygodnie od momentu rekturacji Wiek ≥ 18 lat; Nawracające WZW C GT1 po wcześniejszej terapii DAA co najmniej 8 tygodni przed rekturacją Pacjenci z koinfekcją WZW B muszą posiadać dowód na infekcję przewlekłą oraz przechodzić terapię kontrolującą chorobę; Pacjenci z koinfekcją HIV muszą mieć status HIV (jedno z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> Nieleczone HIV przez >8 tyg. przed skринingiem, CD4>500, brak inicjacji terapii ARV przez cały okres trwania badania; Supresja HIV lub stała terapia ARV zatwierdzona protokołem przez >4 tygodnie przed skринingiem. Stosowanie metod antykoncepcji uwzględnionych w protokole badania; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza terapia DAA została ukończona bądź przerwana <8 tygodni przed włączeniem do badania; Istotna klinicznie choroba, przeszczep narządów, i/lub przyjmowanie leków mogących mieć istotny wpływ na leczenie lub zgodność z protokołem aktualnie lub w historii; Przewlekła choroba wątroby o innej etiologii niż WZW (np. hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór antytypsyny alfa-1, zapalenie dróg żółciowych); Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę w trakcie trwania badania. Niewyrównana marskość wątroby; Brak dostępu żylnego. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 77 pacjentów, 71 ukończyło follow up śr wiek: 60 lat (SD 8,0) pleć: 64 (83%) mężczyzn <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 6 pacjentów (1 zgon, 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 utraconych z okresu obserwacji) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia, Liczba pacjentów, która przerwała terapię z powodu zdarzeń niepożądanych <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR4, SVR24 Liczba pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w chwili zakończenia terapii (End of Treatment Response)
<p>Ruane 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eksperymentalne, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwartej próby faza 3 <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hipoteza badawcza nie była testowana <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci od 18 r.ż., Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV (bez ograniczenia genotypu), z lub bez wyrównanej marskości wątroby, z wykluczeniem kobiet w ciąży i w trakcie laktacji, Pacjenci przyjmujący wcześniej SOF/VEL/VOX przez 8 tygodni lub SOF/VEL przez 12 tygodni w ramach badań POLARIS 2, 3 lub 4 bądź pacjenci przyjmujący leczenie DAA w innych badaniach sponsorowanych przez Gilead, którzy nie uzyskali SVR; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z koinfekcją HIV lub HBV, HCC Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (inną niż HCV) <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Interwencja: n= 31 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 przerwanie leczenia (na stałe) ze względu na działania niepożądane <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR4 HCV RNA $<LLOQ$ podczas leczenia niepowodzenie wirusologiczne, definiowane jako niepowodzenie w trakcie leczenia (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni	<u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> <ul style="list-style-type: none"> 60 lat (34–74) <u>Mężczyźni n (%):</u> 23 (74,2) <u>Kobiety n (%):</u> 8 (25,8) <u>Utrata pacjentów z badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> brak 	(ang. <i>rebound</i>), brak odpowiedzi) oraz nawrót <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HCV RNA <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Profil bezpieczeństwa

Tabela 27. Skrócowa charakterystyka wybranych badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – schemat leczenia: SOF/VEL/VOX

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Belperio 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowano potencjalnych źródeł konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obserwacyjne, wieloośrodkowe (104 placówki), jednoramienne <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie testowano hipotezy <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) tabletki raz dziennie <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z WZW C GT1–4, pacjenci po terapii DAA, pacjenci leczeni SOF/VEL/VOX przez 12 tygodni, z planowanym ukończeniem leczenia do 31.03.2018 r. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HCV RNA \leq1000 IU/ml podczas rekrutacji do badania, pacjenci po przeszczepie wątroby <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 573 pacjentów śr. wiek: 63,6 lat, pleć: 567 (99,9%) mężczyzn <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Trzech pacjentów zmarło podczas terapii lub w ciągu 12 tygodni po leczeniu, Dwudziestu dwóch pacjentów, u których nie wykryto RNA HCV podczas ostatniego pomiaru, jednak wystąpiło to podczas leczenia lub po krócej niż 12 tygodni od zakończenia leczenia, zostali wykluczeni z analizy SVR. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12
<p>Llaneras 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy publikacji nie otrzymali wsparcia finansowego</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (28 ośrodków) jednonarodowe (Hiszpania), obserwacyjne, prospektywne <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie testowano hipotezy <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) tabletki raz dziennie <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci Pacjenci z WZW C bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby Pacjenci po niepowodzeniu terapii skojarzonej składającej się z 2 DAA bez interferonu, od stycznia 2014 do grudnia 2017 roku, zarejestrowani. Wszyscy pacjenci otrzymywali doustną tabletkę o ustalonej dawce, zawierającą 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru i 100 mg woksylaprewiru bez rybawiryny raz dziennie przez 12 tygodni od marca 2017 do września 2018, włączono również pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz chorych na raka wątrobowo-komórkowego (HCC). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 137 pacjentów Śr wiek: 56 lat (52–64) Pleć: 101 (75%) mężczyzn <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 pacjent zmarł, 1 utracony w trakcie okresu obserwacji 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 <p><u>Dругorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane z terapią
<p>Pearlman 2019</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne źródło konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe badanie obserwacyjne <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak hipotezy <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+VOX <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+VOX 400/100+100 mg QD <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z dobrze udokumentowanym niepowodzeniem wirusologicznym po leczeniu terapią z użyciem glekaprewiru (GLE)/p brentaswiru (PIB) wszyscy pacjenci przed ponownym użyciem SOF/VEL/VOX musieli wykonać elastografię (FibroScan, Echosens) lub biopsję wątroby, jeśli nie mieli przeprowadzonych badań w przebiegu ostatniego roku pacjenci bez lub z marskością wątroby definiowaną jako: Metavir F4, fibroscan >12,5kPa) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B koinfekcja HIV <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=31</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> b.d.</p> <p><u>Płeć:</u> 71% mężczyzn</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=0 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (HCV RNA w surowicy na poziomie <15 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia (SVR12) <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AE)

Charakterystyki badań dla SOF/VEL+RBV

Tabela 28. Skrócowa charakterystyka wybranych badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – schemat leczenia: SOF/VEL+RBV

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Izumi 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe randomizowane eksperymentalne badanie otwartej próby (brak zaślepienia) badanie fazy 3 <p><u>Hipoteza badania:</u> brak hipotezy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+RBV 12 lub 24 tygodnie <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RBV – w zależności od wagi (600–1000 mg podzielona na dwie dawki) <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF– 400 mg QD (raz dziennie) VEL – 100 mg QD (raz dziennie) RBV – w zależności od wagi (600–1000 mg podzielona na dwie dawki) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 lub 24 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 4, 12 i 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli (≥20 r.ż.) osoby z przewlekłym zakażeniem HCV HCV RNA ≥104 IU/ml w badaniu przesiewowym genotypy HCV 1 lub 2 pacjenci, u których nie powiodło się leczenie oparte na terapii DAA trwającym co najmniej 4 tygodnie. W przypadku pacjentów z GT1, terapia DAA musiała zawierać inhibitor NS5A. pacjenci z marskością lub bez marskości wątroby (Marskość wątroby definiowana jako: Metavir F4, Ishak ≥5, fibroscan >12,5 kPa lub Fibrotest >0,75 wraz ze wskaźnikiem aminotransferazy asparaginianowej >2) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezgodność z najnowszym schematem leczenia z użyciem DAA wcześniejsze odstawienie sofosbuviru i rybawiryny z powodu nietolerancji, masa ciała <40 kg, nieprawidłowe wyniki laboratoryjne: płytki krwi <50 000 µl, hemoglobina <10 g/dl, aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa >10 - górna granica normy (ULN); bilirubina > 1,5 x ULN; hemoglobina A1c >8,5%; kreatynina <50 ml/min; albumina <3 g/dl; INR >1,5 x ULN zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub HIV porfirię <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=117</p> <p><u>Pacjenci poddani 12 tygodniom leczenia:</u> n=57</p> <p><u>Pacjenci poddani 24 tygodniom leczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną po 12 tygodniach leczenia (SVR12) występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR) po 4 i 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR4, SVR24) odsetek uczestników z niepowodzeniem wirusologicznym występujących do 24 tygodni po leczeniu niepowodzenie wirusologiczne zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> przełom wirusologiczny niecałkowita odpowiedź z efektem odbicia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z genotypem 1: n=48 • Pacjenci z genotypem 2: n=12 <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> 64 lata</p> <p><u>Płeć:</u> 55–60% kobiet</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci poddani 12 tygodniom leczenia n=1 pacjent (zdarzenia niepożądane) • Pacjenci poddani 24 tygodniom leczenia n=2 pacjentów (zdarzenia niepożądane) <p><i>* - w badaniu oceniano dodatkowo schematy SOF/VEL+ RBV 12 tyg. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia wyłącznie grupa pacjentów przyjmująca terapię SOF/VEL+ RBV 24 tyg., dlatego przedstawiono charakterystykę pacjentów tylko dla tej grupy.</i></p>	<p>Odbicie (potwierdzony wzrost RNA HCV o >1 log₁₀ IU/ml od najniższej wartości podczas leczenia) lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – nawrót wirusologiczny
<p>Gane 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak podanej informacji nt. zachodzenia konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • eksperymentalne • wielośrodkowe • jednoramienne • otwartej próby • II fazy <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoteza badawcza nie była testowana <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL + RBV <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RBV w zależności od masy ciała, 1000 mg u pacjentów ≤75 kg, 1200 mg u pacjentów ≥75 kg. <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL: 400/100 mg + • RBV 1000 mg u pacjentów ≤75 kg, 1200 mg u pacjentów ≥75 kg. <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek: ≥18 lat, • Pacjenci zdiagnozowani z HCV GT 1–6, u których podczas skriningu wykazano HCV RNA ≥ LLOQ, • Pacjenci, których poddano wcześniej terapii z wykorzystaniem DAA w badaniu sponsorowanym przez Gilead (bez osiągnięcia SVR), i którzy ukończyli tę terapię, łącznie z oceną po procesie terapeutycznym, zgodnie z protokołem, • Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (marskość definiowana jako: Metavir= 4 lub Ishak ≥5, FibroTest >0,75 + APRI >2 podczas skriningu lub F broskan >12,5kP); lub bez marskości • Wyrażenie pisemnej zgody na uczestnictwo w badaniu • W przypadku mężczyzn i kobiet w wieku rozrodczym wymagane jest stosowanie wyszczególnionych w protokole badania metod antykoncepcji <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna choroba, inna niż HCV (hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa 1-antytrypsyny, zapalenie dróg żółciowych) lub inne poważne schorzenie medyczne, które może wpłynąć na leczenie, ocenę lub zgodność z protokołem, lub pacjenci z podejrzeniem i w trakcie diagnostyki wyżej wymienionych, • Istotna dekompensacja wątroby, choroba płuc, serca, lub porfiria w wywiadzie • Klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG podczas skriningu; • Koinfekcja HBV lub HIV, lub HCC • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas skriningu: co najmniej 10-krotnie przekroczona wartość górnej granicy normy (GGN) ALT, co najmniej 10-krotnie przekroczona wartość GGN dla AST, ponad 1,5-krotnie przekroczona wartość GGN dla bilirubiny bezpośredniej, mniej niż 50 000/μl płytek krwi hemoglobina A1c >8,5%, klirens kreatyniny <60 ml/min, hemoglobina <11 g/dl u kobiet i <12 g/dl dla mężczyzn, albumina <3 g/dl i wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego większa niż 1,5 krotność wartości górnej granicy normy, u pacjentów bez hemofilii lub pacjentów, którzy nie otrzymywali antykoagulantów, które miały wpływ na INR <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 69</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR12 • przerwanie leczenia (na stałe) ze względu na działania niepożądane <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR4, SVR24 • HCV RNA < LLOQ w trakcie leczenia • Zmiana poziomu HCV RNA • niepowodzenie wirusologiczne, definiowane jako niepowodzenie w trakcie leczenia (przełom wirusologiczny, niecałkowita odpowiedź wirusologiczna z efektem odbicia (ang. <i>rebound</i>), brak odpowiedzi) oraz nawrót <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> 57 (31–74)</p> <p><u>Meżczyźni n(%):</u> 53 (77%)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 4 (ogółem z 6 przyczyn: 3 – brak skuteczności, 1 – naruszenie protokołu, 2 – wycofanie zgody) 	

Tabela 29. Skrótowa charakterystyka wybranych badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – schemat leczenia: SOF/VEL+RBV

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bwa 2019*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bd.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><i>* - W badaniu uwzględniono dodatkowe schematy leczenia, jednak ze względu na przyjęte przez wnioskodawcę kryteria włączenia w ramach analizy uwzględniono jedynie grupę pacjentów przyjmującą terapię SOF/VEL + RBV przez 24 tygodnie. W związku z tym charakterystyka dotyczy jedynie tej grupy.</i></p> <p><i>** - populacja uwzględniona w analizie to grupa pacjentów po niepowodzeniu terapii DAA</i></p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> otwartej próby prospektywne nierandomizowane obserwacyjne jednoośrodkowe rzeczywistej praktyki klinicznej <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hipoteza badawcza nie była testowana <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL + RBV <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rybawiryna 1 000 mg dla pacjentów z wagą ≤75 kg, 1200 mg u pacjentów z wagą ≥75 kg <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL: 400/100 mg + RBV: 1000 mg dla pacjentów z wagą ≤75 kg, 1200 mg u pacjentów z wagą ≥75 kg <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z udokumentowanym przewlekłym WZW C, niezależnie od stanu marskości wątroby (wyrównana, niewyrównana), niezależnie od wcześniejszego leczenia** Pacjenci z koinfekcją HBV, HIV lub HCC lub pacjenci, których nie było stać na opłacenie genotypowania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajście w ciążę w najbliższej przyszłości; Osoby z przewlekłą chorobą nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) Pacjenci z klinicznie istotną chorobą współistniejącą, tj. choroba niedokrwienności serca, przewlekłe choroby płuc oraz zaburzenia psychiczne <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: n= 41 <p><u>Meżczyźni n (%):</u> 22 (54%)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> 53,8 (34–71)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12 <p><u>Drugorzędowy:</u> Profil bezpieczeństwa</p>
<p>GEHEP-004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie było finansowane przez: Fondo de Investigación Sanitaria, Plan Nacional de I+D+i i Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER, Fundación Progreso y Salud, Junta de Andalucía i GEHEPSEIMC</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe prospektywne eksperymentalne badanie obserwacyjne <p><u>Hipoteza badania:</u> brak hipotezy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL+RBV <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu uwzględniono również inne schematy leczenia, które nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy. <p><u>Dostosowanie dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rybawiryna – dawka zależna od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów <75 kg; 1200 mg w 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii DAA opartej na inhibitorach NS5A <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=342 Pacjenci leczeni schematem SOF/VEL+RBV (24 tygodnie leczenia) (n=5); <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> 48-58 lat</p> <p><u>Płeć:</u> 85,7 % mężczyźni</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 3 pacjentów (zdarzenia niepożądane) 3 pacjentów (zgony) 5 pacjentów (utrata pacjentów w trakcie follow-up) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną po 12 tygodniach leczenia (SVR12). występowanie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia badanego leku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Konflikt interesów: zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów	<p>dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg)</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF – 400 mg QD (raz dziennie) • VEL– 100 mg QD (raz dziennie) • RBV – dawka zależna od masy ciała pacjenta (1000 mg w dawce podzielonej u pacjentów < 75 kg; 1200 mg w dawce podzielonej u pacjentów ≥ 75 kg) <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni</p>		

Tabela 30. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza	Kierunek zmiany	Istotność kliniczna
SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) (CADTH 2014)	<p>Skala oceny ogólnej jakości życia</p> <p>Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna.</p> <p>Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wyn k końcowy.</p> <p>Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik)</p>	rosnący	<p>MICD 4,2^a</p> <p>Populacja: Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby zakażeni HCV vs osoby zdrowe (15 badań)</p> <p>Wyniki: Pacjenci zakażeni HCV wykazali klinicznie istotny spadek jakości życia względem osób zdrowych. Miara efektu (wg Cohena) była największa w odniesieniu do funkcjonowania w społeczeństwie i ogólnego stanu zdrowia (wartość miary efektu = -0,7), jak również odnośnie do witalności i zdrowia fizycznego (-0,6). Ogólnie wykazano umiarkowany lub duży wpływ choroby na jakość życia w różnych domenach / kategoriach mierzonych przy pomocy skali SF-36. (Spiegel 2005)</p>
CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire – HCV Version) (CADTH 2014)	<p>Skala oceny jakości życia pacjentów chorych na przewlekłe WZW C</p> <p>Oceniane kategorie: aktywność/siła, stan emocjonalny, niepokój, objawy ogólnoustrojowe. W sumie 29 pytań ocenianych w skali 1–7 (1 – najgorszy stan zdrowia; 7 – najlepszy stan zdrowia)</p>	rosnący	<p>MICD 0,5^b</p> <p>Populacja: Pacjenci zakażeni HCV biorący udział w badaniach klinicznych 3 fazy oceniających nowe schematy leczenia DAA (N=4142) – proces walidacji; Pacjenci nieleczeni zakażeni HCV (N=36) – ocena wiarygodności testu (test-retest).</p> <p>Wyniki: Kwestionariusz referencyjny: SF-36 Skala CLDQ-HCV jest w pełni zwalidowana w populacji z WZW C i może być stosowana w badaniach klinicznych. Zakres współczynników korelacji alfa-Cronbacha dla wszystkich 4 domen wyniósł 0,84–0,94. Uzyskano korelację na poziomie 0,8 pomiędzy kategoriami CLDQ-HCV i podobnymi do nich kategoriami zawartymi w SF-36. Wykazano znaczną wrażliwość testu dla klinicznie istotnych punktów końcowych (wystąpienie anemii wywołanej leczeniem do -0,70, uzyskanie SVR do +0,85; $p < 0,0001$). Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej mieścił się w zakresie 0,84–0,93. (Younossi 2016)</p>

Objaśnienia:

a) wartość MICD dla WZW C oszacowana pośrednio na podstawie dostępnych danych zebranych w przeglądzie systematycznym (Spiegel 2005)

b) na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym zdefiniowano MICD jako zmianę w punktacji o 0,5 dla wyników uzyskanych za pomocą CLDQ-HCV (Younossi 2012) brak dowodów naukowych dotyczących walidacji klinicznej istotności wyników dla CLDQ-HCV

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
POLARIS I	N	N	N	N	N	N
TRILOGY III	NJ	NJ	W – brak zaślepienia	W – brak zaślepienia	N	N
Izumi 2018	N	N	W – brak zaślepienia	W – brak zaślepienia	N	N

N – niskie ryzyko, **W** – wysokie ryzyko, **NJ** – niejasne ryzyko

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W ocenie wnioskodawcy badania nRCT, które dotyczyły SOF/VEL/VOX, tj. GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, Ruane 2019, RESOLVE, Belperio 2019, Pearlman 2019, Lianeras 2019 oceniono w skali NICE na 7 z 8 możliwych punktów, natomiast badania, które dotyczyły SOF/VEL, tj. Bwa 2019 i GEHEP-004 oceniono na 5 punktów, a badanie Gane 2017 oceniono na 7 punktów.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania dotyczące ocenianej interwencji finansowane były przez podmiot odpowiedzialny;
- W randomizowanych badaniach Izumi 2018 i TRILOGY III nie zastosowano zaślepienia (badania otwarte);
- W badaniu Ruane 2019 odnaleziono kryterium włączenia „pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV (bez ograniczenia genotypu), z lub bez wyrównanej marskości wątroby”, które nie zostało wskazane przez wnioskodawcę;
- W badaniu Bwa 2019 odnaleziono kryterium włączenia „pacjenci z koinfekcją HBV, HIV lub HCC lub pacjenci, których nie było stać na opłacenie genotypowania”, które nie zostało wskazane przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11. AKL wnioskodawcy, strony 61–62):

- Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, iż uzyskanie SVR12 świadczy o eradykacji wirusa z organizmu osoby zakażonej, związane jest z poprawą jakości życia pacjentów, a w dłuższej perspektywie prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych powikłań wątrobowych (...). W praktyce klinicznej uzyskanie SVR w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, potwierdzone testami o wysokiej czułości na poziomie 15 IU/ml, interpretowane jest jako trwale wyleczenie.
- Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności SOF/VEL/VOX z komparatorem odpowiednim dla warunków polskich, jak również nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego względu możliwe było jedynie wnioskowanie pośrednie w oparciu o tabelaryczne i graficzne zestawienie uśrednionych efektów klinicznych pochodzących z poszczególnych badań (...).
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.
- W populacji pacjentów z rzadko występującymi genotypami wirusa (GT4 oraz GT 5 i 6) nie odnaleziono danych dla komparatorów, co uniemożliwiało przeprowadzenie porównania pośredniego, biorąc jednak pod uwagę wysoką skuteczność SOF/VEL/VOX we wszystkich genotypach, wydaje się, że teza o braku różnic względem komparatora ma charakter konserwatywny.
- Porównanie pośrednie wśród pacjentów zakażonych GT2 HCV przeprowadzono w oparciu o dane zebrane dla relatywnie niewielkiej grupy chorych, w związku z tym wyniki analizy w tej subpopulacji mogą być obciążone niepewnością. Z drugiej jednak strony liczba pacjentów zakażonych tym genotypem w Polsce jest znikoma (<1%). Ponadto GT2 HCV uchodzi za genotyp stosunkowo dobrze odpowiadający na leczenie, co może tłumaczyć niski odsetek wśród populacji docelowej.
- Należy mieć na uwadze, iż większość badań dla SOF/VEL/VOX prowadzona była w populacji amerykańskiej, w której dominuje subgenotyp GT1a HCV, rokujący podwyższonym ryzykiem nawrotów

wirusologicznych. W Polsce natomiast dominuje subgenotyp GT1b HCV, cechujący się lepszym rokowaniem, o czym świadczy fakt, że w badaniach klinicznych w podgrupie GT1b raportowano 100-procentową skuteczność SOF/VEL/VOX. Podkreślić jednak należy, iż schemat 12-tygodniowy leku Vosevi zarejestrowany jest w całej populacji pacjentów zakażonych GT1 HCV, a określenie subgenotypu zgodnie z warunkami rejestracyjnymi nie wpływa na wybór schematu terapeutycznego.

- 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. Różnice te nie miały jednak istotnego wpływu na uzyskane wyniki, gdyż SVR12 w japońskim badaniu Izumi 2018, obejmującym pacjentów z GT1 HCV, wynosił 98%, natomiast SVR12 uzyskany dla subpopulacji GT1 HCV w badaniu Gane 2017, w którym populację badaną stanowili przede wszystkim pacjenci rasy kaukaskiej (88%) – wynosił 97%.
- Odnalezione badania RWD oceniające skuteczność schematu SOF/VEL/VOX charakteryzują się wieloma ograniczeniami, przede wszystkim ze względu na dużo szersze kryteria kwalifikacji do terapii SOF/VEL/VOX, w niewielkim odsetku niezgodne nawet z zapisami ChPL, stąd wyniki te należy interpretować z ostrożnością i przez pryzmat tych ograniczeń. Jednocześnie należy podkreślić, iż warunki terapii przewlekłego WZW C w Polsce posiadają szereg cech wspólnych z badaniami eksperymentalnymi (...) można przypuszczać, iż oszacowania efektywności uzyskane w badaniach eksperymentalnych będą odpowiadać wynikom uzyskiwanym w polskiej praktyce klinicznej.
- Koinfekcja HIV/HCV oraz HBV/HCV nie stanowiła kryterium wykluczenia z niniejszej analizy, gdyż zgodnie z najnowszymi wytycznymi oraz zapisami ChPL, leczenie w tej subpopulacji pacjentów należy prowadzić tak samo jak w populacji ogólnej. W badaniach dla komparatora nie uczestniczyli jednak chorzy z w/w koinfekcjami.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównań pośrednich SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV w obszarach skuteczności i bezpieczeństwa, w podziale na badania eksperymentalne oraz badania RWD. Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności w pojedynczych badaniach i porównania pośredniego przedstawiono w Aneksie w analizie wnioskodawcy (Aneks D, strony 122–131).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

A. BADANIA EKSPERYMENTALNE

Wyniki porównania pośredniego – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Do opracowania porównania pośredniego bez dostosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A wykorzystano 8 badań:

- SOF/VEL/VOX (n= 6): POLARIS-I, TRILOGY-III, GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, RESOLVE oraz Ruane 2019; łącznie 562 pacjentów, oraz
- SOF/VEL+RBV (n= 2): Gane 2017, Izumi 2018; łącznie 120 pacjentów.

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – SVR12 – w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory NS5A w grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 oszacowano na 96%, podczas gdy w ramieniu SOF/VEL+RBV 24 tyg. było niewiele niższe i wynosiło ono 94%, dla wszystkich genotypów HCV.

Skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. była wysoka niezależnie od genotypu (>91%) i niezależnie od obecności marskości wątroby (95–98%). W większości genotypów (poza GT1) skuteczność była wyższa w ramieniu SOF/VEL/VOX w porównaniu do SOF/VEL+RBV (GT1: 96% vs. 97%; GT2: 94% vs. 93%; GT3: 95%

vs.78%). W podgrupie pacjentów z mutacją RAS NS5A prawdopodobieństwo SVR12 było wyższe w grupie w grupie SOF/VEL/VOX 12 tyg. (97% vs 93%).

B. BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Wyniki porównania pośredniego SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Zidentyfikowano łącznie 4 badania omawiające wyniki leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z pWZW C zakażonych GT1–6 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A, tj.:

- SOF/VEL/VOX (n= 3): Belperio 2019, Llaneras 2019, Pearlman 2019; łącznie 708 pacjentów, oraz
- SOF/VEL+RBV (n=1): GEHEP-004 (Perez 2019); łącznie 5 pacjentów.

Na podstawie analizy powyższych badań schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. okazał się skuteczniejszy pod względem prawdopodobieństwa uzyskania SVR12 w porównaniu do SOF/VEL+RBV 24 tyg. (92% vs 80%).

Analiza w podgrupach sugeruje, iż schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. jest najbardziej skuteczny u pacjentów z GT4 (SVR 96%) i GT1 (SVR 95%), natomiast mniej skuteczny u pacjentów z GT3 HCV (SVR 87%). Wyniki wskazują na wysoką skuteczność terapii niezależnie od obecności marskości wątroby (pacjenci NC: SVR 94%, pacjenci CC SVR 90%), rodzaju wcześniej stosowanej terapii (SVR12 92–95% w zależności od terapii) czy obecności mutacji RAS (SVR 93% niezależnie od obecności mutacji).

Ze względu na fakt, że dane dla schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. były dostępne dla 5 pacjentów odstąpiono od przeprowadzenia porównania skuteczności obu schematów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W niniejszym rozdziale ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskodawca zdecydował się przedstawić uśredniony odsetek wartości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorów w porównaniu pośrednim.

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:

- zdarzeniami niepożądanymi;
- ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi;
- działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem;
- zgonami.

A. BADANIA EKSPERYMENTALNE

Porównanie pośrednie – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskodawca zdecydował się przedstawić uśredniony odsetek poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorów. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 8 badań eksperymentalnych, umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna. 6 badań (POLARIS I, TRILOGY III, GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, RESOLVE, Ruane 2019) dotyczyło SOF/VEL/VOX, natomiast 2 badania (Gane 2017, Izumi 2018) odnosiły się do SOF/VEL+RBV. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Szczegółowe wyniki uzyskane w pojedynczych badaniach zostały zaprezentowane w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (Aneks D).

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 70% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było niższe niż w ramieniu komparatora (82%).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 3% u pacjentów otrzymujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. oraz 5% – u pacjentów otrzymujących SOF/VEL+RBV 24 tyg.

Prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii nie przekraczało 1% dla schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg., natomiast w przypadku technologii alternatywnej wynosiło 3%. Prawdopodobieństwo zgonu dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1%.

W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. do najczęściej raportowanych AE należały: ból głowy (19%), zmęczenie (18%), biegunka (17%) i nudności (13%), przy czym tylko w przypadku bólu głowy oraz nudności zdarzenia te opisywano częściej niż w grupie otrzymującej SOF/VEL+RBV 24 tyg. Rzadziej, w porównaniu z komparatorem, obserwowano natomiast anemię (1% vs 22%), wymioty (1% vs 6%), zmęczenie (18% vs 32%) oraz bezsenność (6% vs 16%).

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania)

Zdarzenie	Interwencja	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]		
		Bez marskości	Wyrównana marskość wątroby	Łączny
Ogólny profil bezpieczeństwa				
AE ogółem	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	48% [31%; 66%]	50% [33%; 67%]	70% [53%; 85%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	82% [67%; 93%]
AE prowadzące do przerwania terapii	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	1% [0,002%; 2%]	1% [0,0005%; 3%]	1% [0,2%; 2%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	3% [0,4%; 6%]
DRAE	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	–	–	55% [49%; 61%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	–
SAE	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	1% [0,03%; 5%]	3% [0,01%; 9%]	3% [2%; 5%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	2% [2%; 8%]	6% [4%; 22%]	5% [2%; 9%]
Zgon	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	0,3% [0,0003%; 1%]	0,5% [0,001%; 2%]	0,3% [0,001%; 1%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	1% [0,1%; 3%]	1% [0,2%; 7%]	0,4% [0,1%; 2%]
Szczegółowe działania niepożądane				
Anemia	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	1% [0,2%; 6%]	1% [0,2%; 6%]	1% [0,02%; 4%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	22% [12%; 33%]
Nudności	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	6% [1%; 16%]	7% [1%; 17%]	13% [10%; 15%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	11% [0%; 31%]
Wymioty	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	1% [1%; 7%]	1% [1%; 7%]	1% [0,1%; 4%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	6% [1%; 13%]
Biegunka	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	10% [1%; 23%]	9% [1%; 22%]	17% [14%; 20%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	–
Zmęczenie	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	10% [4%; 41%]	7% [1%; 17%]	18% [12%; 24%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	32% [21%; 43%]
Ból głowy	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	12% [4%; 24%]	8% [1%; 29%]	19% [14%; 24%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	10% [1%; 27%]
Zawroty głowy	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	1% [1%; 7%]	1% [1%; 7%]	3% [2%; 6%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	–
Bezsenność	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	6% [0,1%; 18%]	1% [1%; 7%]	6% [4%; 9%]
	SOF/VEL+RBV 24 tyg.	–	–	16% [8%; 26%]

B. BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Porównanie pośrednie – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnalaziono 4 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiające porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. Z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna. 3 badania (Belperio 2019, Llaneras 2019, Pearlman 2019) dotyczyły SOF/VEL/VOX, natomiast 1 badanie (Bwa 2019) odnosiło się do SOF/VEL+RBV. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników.

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 0,2% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było niższe niż u komparatora (1%). Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1%. W przypadku pacjentów przyjmujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. najczęściej raportowano zmęczenie (10%) oraz bóle głowy (8%), natomiast wśród pacjentów przyjmujących SOF/VEL+RBV 24 tyg. zmęczenie (24%) oraz anemię (20%) (Tabela 33).

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane dla porównania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. (porównanie pośrednie bez dostosowania) w badaniach RWD

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia [95% CI]	
	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	SOF/VEL+RBV 24 tyg.
Ogólny profil bezpieczeństwa		
AE ogółem	–	44% [29%; 59%]
AE prowadzące do przerwania terapii	0,2% [0,2%; 2%]	1% [1%; 5%]
TRAE	19% [13%; 26%]	–
SAE	1% [0,1%; 3%]	1% [1%; 5%]
Zgon	1% [0,2%; 1%]	–
Szczegółowe działania niepożądane		
Nudności	3% [1%; 6%]	1% [1%; 5%]
Anemia	–	20% [9%; 33%]
Biegunka	3% [1%; 6%]	1% [1%; 5%]
Zmęczenie	10% [2%; 22%]	24% [12%; 39%]
Ból głowy	8% [4%; 12%]	1% [1%; 5%]
Wymioty	–	1% [1%; 5%]
Bezsennaść	–	2% [2%; 10%]
Świąd	–	1% [1%; 5%]

4.2.1.3. Ocena jakości życia

Do analizy oceny wpływu terapii SOF/VEL/VOX na jakość życia użyto wyników pozyskanych z badania POLARIS I. W powyższym badaniu porównano terapię z użyciem SOF/VEL/VOX z terapią przy użyciu placebo. Do oceny jakości życia zostały wykorzystane dwa kwestionariusze: 36-Item Short-Form Health Survey (komponenta fizyczna oraz psychiczna) oraz Chronic Liver Disease Questionnaire HCV Version (wynik ogólny), dla których wyznaczono MICD (minimalna istotna klinicznie różnica, ang. *minimal important clinical difference*). Szczegóły dotyczące walidacji użytych narzędzi i MICD przedstawiono w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (Aneks F). Z badań opisujących jakość życia wyekstrahowano wartość początkową oraz kierunek zmiany (względem wartości początkowej) na koniec leczenia oraz 12 tyg. po zakończeniu terapii. Dane raportowano niezależnie od obecności marskości wątroby i historii wcześniejszego leczenia.

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wyniki badania POLARIS-I wskazują, iż w 12 tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych we wszystkich ramionach oraz niezależnie od użytego kwestionariusza. Dodatkowo, w kwestionariuszu CLDQ-HCV zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. w porównaniu do grupy placebo zarówno na koniec okresu leczenia, jak i po 12 tygodniach od zakończenia terapii, aczkolwiek obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności klinicznej.

Tabela 34. Przedstawienie wyników badania dotyczące oceny jakości życia w trakcie terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. względem wartości wyjściowych oraz w porównaniu z placebo (NICE 2018)

Badanie	Ramię	Wartość początkowa (średnia, SD)	EOT vs wartość początkowa (średnia, SD, p)	p	FU12 vs wartość początkowa (średnia, SD, p)	p
SF-36 PCS						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	49,6 (9,0)	50,0 (8,50) ns ^a	0,73 ^b	50,7 (8,72) p<0,003^a	0,27 ^b
	PLC	48,0 (9,6)	48,6 (8,50) ns ^a		48,5 (9,48) ns ^a (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	48,1 (9,6)	↑*	nd	↑*	nd
SF-36 MCS						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	49,2 (10,3)	49,4 (10,46) ns ^a	0,094 ^b	51,2 (9,78) p<0,001^a	0,055 ^b
	PLC	49,9 (10,1)	48,8 (10,40) ns ^a		48,9 (10,66) ns ^a (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	50,1 (10,3)	ns*	nd	↑*	nd
CLDQ-HCV						
POLARIS-I	SOF/VEL/VOX 12 tyg.	5,3 (1,10)	5,5 (1,11) p<0,001^a	0,008^b	5,7 (1,02) p<0,001^a	0,002^b
	PLC	5,2 (1,19)	5,2 (1,20) ns ^a		5,2 (1,22) ns ^a (FU4)	
	PLC-> SOF/VEL/VOX	5,2 (1,2)	↑*	nd	↑*	nd

Objaśnienia: szare pole - is poprawa jakości życia; ns – brak istotności statystycznej; EOT – odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (ang. End of Treatment Response); FU12 – 12 tygodni po zakończeniu terapii (niem. 12 Wochen nach Therapieende); FU4 – 4 tygodnie po zakończeniu terapii (niem. 4 Wochen nach Therapieende); a - wartość p dla zmiany od wartości początkowej do punktu czasowego; b - wartość p dla różnicy w leczeniu dla zmiany od wartości początkowej; * - wartości niedostępne w publikacji źródłowej NICE 2018, jak również nie wskazane w AK wnioskodawcy

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji wyszukiwania analitycy odnaleźli jedno badanie spełniające kryteria do włączenia przeglądu wnioskodawcy Papaluca 2020. Jest to jednoramienne badanie retrospektywne oceniające skuteczność terapii SOV/VEL/VOX u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym, możliwym wcześniejszym przeszczepem wątroby lub ciężkimi objawami pozawątrobowymi, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z inhibitorami NS5A.

Tabela 35. Charakterystyka badania Papaluca 2020

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Papaluca 2020 Źródło finansowania: Liver Faculty of the Gastroenterology	Typ badania: <ul style="list-style-type: none"> retrospektywne jednonarodowe (Australia) wieloośrodkowe (n=27) 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥18 lat, Przewlekłe WZW C GT1–6 Pacjenci poddani wcześniejszej terapii DAA opartej na inh bitorach NS5A, Pacjenci z wyrównaną marskością choroby i przynajmniej jedno z: 	Pierwszorządowy: <ul style="list-style-type: none"> SVR12 (odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną 12 tygodni po

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Society of Australia, grant od Gilead Sciences</p> <p>Konflikt interesów: Zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p><u>Hipoteza badania:</u> brak hipotezy</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Dostosowanie dawki:</u> brak</p> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u> 12 tygodni</p>	<p>– marskość wątroby klasy A wg CTP i klinicznie istotne nadciśnienie wrotne (HVPG > 10 mmHg lub obecność żyłaków lub płytki krwi <math>100 \times 10^9/l</math>),</p> <p>– pacjenci przed przeszczepem wątroby</p> <p>– pacjenci z ciężkimi/dotkliwymi objawami pozawątrobowymi;</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m² możliwi do włączenia pacjenci z HIV i/lub HBV, dowolne stosowanie RBV w terapii <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niewyrównana marskość wątroby (klasa B/C wg CTP), przeciwwskazanie lub znana nadwrażliwość na substancje czynne lub jakiegokolwiek inny składnik leku jednoczesne stosowanie ryfampicyny i (lub) rozuwastatyny. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 97 80 (82%) mężczyzn Średni wiek: 58 lat [IQR 53–64] HCV genotypy, n (%) – GT1a: 19 (20); GT 1b: 4 (4); GT 3: 70 (72); GT 4: 1 (1); GT 6: 3 (3) 76 (78%) pacjentów miało marskość wątroby, z czego 46 (61%) również nadciśnienie wrotne 17 (18%) pacjentów było po przeszczepie wątroby 18 (19%) pacjentów przeżyło raka wątrobowo-komórkowego U 3 pacjentów zastosowano SOF/VEL/VOX w skojarzeniu z RBV (600–1200mg dziennie) <p><u>Wcześniej stosowane terapie obejmowały:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sofosbuwir + daklataswir ± rybawiryna, sofosbuwir + welpataswir ± rybawiryna, sofosbuwir + ledipaswir ± rybawiryna, elbaswir + grazoprewir, paritaprewir + rytonawir + ombitaswir + dazabuwir ± rybawiryna, sofosbuwir + elbaswir + grazoprewir ± rybawiryna, uprifosbuwir + ruzaswir. 	<p>zaprzeczeniu leczenia,</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią (szczegółowo zbadano poważne zdarzenia niepożądane, w tym dekomensację czynności wątroby i zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji, przerwania leczenia i zgonu)

Ocena wiarygodności badania wg NICE

Tabela 36. Ocena wiarygodności badania Papaluca 2020 wg NICE

Pytanie wg NICE	Odpowiedź (Tak/Nie)
Czy badanie było wielośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno zdefiniowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Nie
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	Tak
SUMA:	6/8 (tak)

Wyniki

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki z badania Papaluca 2020 w podziale na obszary: skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności wskazują na wysoką skuteczność schematu SOF/VEL/VOX (85–90%, w zależności od rodzaju analizy) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby, przy czym największą skuteczność odnotowano u pacjentów zakażonych genotypem 1a HCV (95–100%). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Papatuca 2020 – wyniki w zakresie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR12) w podziale na analizę intention to treat oraz per protocol.

Wyszczególnienie		SVR12* [% pacjentów (n/N)]	
		ITT	Per protocol
Ogółem		85% (82/97 pacjentów)	90% (82/91 pacjentów)
Genotyp HCV:	GT1a	95% (18/19 pacjentów)	100% (18/18 pacjentów)
	GT1b	50% (2/4 pacjentów)	50% (2/4 pacjentów)
	GT3	84% (59/70 pacjentów)	89% (59/66 pacjentów)
	GT4	0% (0/1 pacjentów)	-**
	GT6	100% (3/3 pacjentów)	100% (3/3 pacjentów)

Objaśnienia: * Wyniki dotyczące SVR uwzględniają pacjentów leczonych schematem SOF/VEL/VOX oraz SOF/VEL/VOX + RBV (3 pacjentów otrzymujących dodatkowo RBV); ** nie zareportowano w badaniu

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Zgłoszono ogółem 20 zdarzeń niepożądanych u 15 pacjentów. W trzech przypadkach zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Papatuca 2020

Zdarzenia niepożądane (AE) [n (%)]	N= 97
Zdarzenia związane z leczeniem	
Nudności	4 (4)
Zmęczenie	3 (3)
Ból brzucha	2 (2)
Biegunka	2 (2)
Ból głowy	1 (1)
Zawroty głowy	1 (1)
Przybranie na wadze	1 (1)
Zaburzenia nastroju	1 (1)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	
Dekompensacja funkcji wątroby	3 (3)
Zgony	1 (1)
Pogorszenie się czynności nerek	1 (1)
Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia (związane z leczeniem)	
Ból brzucha	2 (2)
Pogorszenie się czynności nerek	1 (1)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Vosevi)

Działania niepożądane, podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa produktu Vosevi została oparta na danych z badań klinicznych II i III fazy, w których 1 543 pacjentów, którzy otrzymywali sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir przez 8 lub 12 tygodni. Odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 0,1% dla

pacjentów otrzymujących sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir przez 8 tygodni. Żaden z pacjentów otrzymujących sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir przez 12 tygodni nie przerwał trwale leczenia z powodu działań niepożądanych.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 39. Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Vosevi

Częstość występowania	Działanie niepożądane leku
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	biegunka, nudności
Często	ból w jamie brzusznej, zmniejszenie apetytu, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często	ból mięśni
Niezbyt często	skurcze mięśni
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Równoczesne stosowanie z produktami leczniczymi będącymi silnymi induktorami glikoproteiny-P (P-gp) i (lub) cytochromu P450 (CYP) (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenobarbital i fenytoina)
- Równoczesne stosowanie z rozuwastatyną lub eteksylanem dabigatranu
- Równoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi etynyloestradiol, takimi jak złożone doustne środki antykoncepcyjne lub dopochwowe pierścienie antykoncepcyjne

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Ciężka bradykardia i blok serca
- Równoczesne zakażenie HCV i HBV
- Zaburzenia czynności wątroby
- Pacjenci po przeszczepieniu wątroby
- Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp lub CYP
- Stosowanie z silnymi inhibitorami OATP1B
- Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV
- Substancje pomocnicze (laktoza)

Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA i EMA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vosevi oraz substancji wchodzących w skład ocenianych interwencji. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Odnaleziono notatkę, w której FDA podaje zidentyfikowanie 3 przypadki dekompensacji czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby i zgon, związane ze stosowaniem leków przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C Vosevi, zgłoszonym w bazie FAERS oraz w literaturze medycznej do 8 stycznia 2019 r.

W notatce EMA z 2019 roku (PSUSA/10619/201901) eksperci EMA zwracają uwagę, że rozpoczęcie terapii opartej m.in. na Vosevi prowadzi do szybkiego zmniejszenia obciążenia wirusem HCV, co może prowadzić do zaburzenia równowagi niektórych enzymów metabolizujących leki, w tym CYP3A. Rozpoczęcie terapii opartej na DAA prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego, co prowadzi do nasilenia metabolizmu substratów CYP3A, takich jak takrolimus. tym samym prowadzi do zwiększonego metabolizmu substratów CYP3A, takich jak takrolimus. EMA zaznacza konieczność ścisłego monitorowania pacjentów, którzy stosują jednocześnie terapię immunosupresyjną o wąskim indeksie terapeutycznym (m.in. takrolimus) oraz DAA.

Baza VigiBase

Baza zarządzana przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*, gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia Vosevi na rynek (rok 2017) odnotowano łącznie 921 rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zmęczenie, nieskuteczność leczenia), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka) oraz zaburzeń układu nerwowego (ból głowy). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Liczba odnotowanych zdarzeń niepożądanych preparatu Vosevi w podziale na lata:

- 2020: 103 zdarzenia (stan na październik 2020),
- 2019: 414 zdarzeń,
- 2018: 402 zdarzeń,
- 2017: 10 zdarzeń.

Tabela 40. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2020)

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2017
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	10
Zaburzenia serca	12
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia słuchu i błędnika	5
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia wzroku/oka	12
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	267
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	445
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	27
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Infekcje i infestacje	139
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	95
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	88
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	34
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	38
Zaburzenia układu nerwowego	176
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	-
Problemy z produktem	2
Zaburzenia psychiczne	76

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia układu oddechowego	35
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50
Okoliczności społeczne	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	14
Zaburzenia naczyniowe	17
Ogółem	921

4.3. Komentarz Agencji

Terapia SOF/VEL/VOX jest skuteczną opcją w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu terapią opartej na inhibitorach NS5A. Aktualnie u tych pacjentów stosuje się terapię zawierającą RBV. Zastosowanie u tych pacjentów schematu SOF/VEL/VOX pozwala na wyeliminowanie z leczenia RBV i skrócenie czasu trwania terapii do 12 tyg. (zamiast 24 tyg.).

Obszar skuteczności

W ramach analizy klinicznej, w badaniu RCT POLARIS-I (SOF/VEL/VOX vs. PLC) po zastosowaniu leczenia SOF/VEL/VOX 12 tyg., uzyskano wartość SVR12 na poziomie 96%, niezależnie od podgrupy pacjentów (genotyp wirusa, marskość wątroby, rodzaj wcześniejszej terapii oraz mutacja RAS).

Ze względu na brak badań zawierających porównanie bezpośrednio SOF/VEL/VOX 12 tyg. vs. SOF/VEL+RBV 24 tyg., wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 w grupie leczonej SOF/VEL/VOX było numerycznie wyższe niż u pacjentów leczonych aktualnie dostępnym 24-tygodniowym schematem SOF/VEL+RBV (96% vs 94%). Zaobserwowana numeryczna przewaga SOF/VEL/VOX 12 tyg. nad komparatorem wynika najpewniej z różnicy pomiędzy schematami, jaką odnotowano w podgrupie zakażonej GT3 HCV (95% vs 78%), podczas gdy dla pozostałych genotypów wskaźniki SVR12 można uznać za porównywalne.

Prawdopodobieństwo SVR12 w trakcie stosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było nieznacznie niższe niż w ramach badań eksperymentalnych, również przekraczało 90%.

Obszar bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane obserwowane wśród chorych przyjmujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami NS5A miały charakter niespecyficzny i występowały tylko nieznacznie częściej niż w grupie placebo oraz numerycznie rzadziej niż w ramieniu komparatora. Do najczęstszych dolegliwości raportowanych przez pacjentów otrzymujących schemat SOF/VEL/VOX, także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, należały m.in. ból głowy, biegunka i zmęczenie, przy czym nie prowadziły one do przerwania leczenia. Wśród pacjentów przyjmujących schemat alternatywny SOF/VEL+RBV 24 tyg. obserwowano natomiast głównie zmęczenie, anemię czy bezsenność, co z kolei odpowiada profilowi bezpieczeństwa RBV stosowanej w tym schemacie leczenia.

Obszar jakości życia

W badaniu POLARIS-I stwierdzono, iż w 12 tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji (FU12) odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych (BL) w ramieniu SOF/VEL/VOX niezależnie od użytego kwestionariusza, tj.:

- SF-36 PSC: FU12= 50,7 (8,72) pkt. vs 49,6 (9,0) pkt., $p<0,003$;
zmiana na korzyść interwencji o 1,1 pkt, ale poniżej wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MIRD= 4,2);
- SF-36 MCS: FU12= 51,2 (9,78) pkt. vs BL= 49,2 (10,3), $p<0,001$;
zmiana na korzyść interwencji o 2,0 pkt, ale poniżej wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MIRD= 4,2);
- CLDQ-HCV: FU12= 5,7 (1,02) pkt. vs BL= 5,3 (1,10); $p<0,001$;
zmiana na korzyść interwencji o 0,4 pkt, ale poniżej wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MIRD= 0,5).

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramieniem SOF/VEL/VOX a ramieniem PLC odnotowano jedynie dla kwestionariusza CLDQ-HCV zarówno na końcu leczenia (EOT, po 12 tyg. stosowania interwencji), jak i w 12 tygodniu od zakończenia leczenia (FU12) (SOF/VEL/VOX vs PLC):

- EOT: 5,5 (1,11) pkt. vs 5,2 (1,20) pkt., $p=0,008$;
zmiana na korzyść interwencji o 0,2 pkt, ale poniżej wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MICD= 0,5).
- FU12: 5,7 (1,02) pkt. vs 5,2 (1,22) pkt., $p=0,002$;
zmiana na korzyść interwencji o 0,5 pkt, równa wartości minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MICD= 0,5).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz konsekwencji kosztów.

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Vosevi (SOF/VEL/VOX) w dawce odpowiednio 400/100/100 mg doustnie, podawany raz na dobę przez 12 tygodni, porównano z produktem leczniczym Epclusa (SOF/VEL) w dawce odpowiednio 400/100 mg doustnie, podawanym raz na dobę przez 24 tygodnie w skojarzeniu z rybawiryną (RBV).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, że leczenie przeciwwirusowe jest finansowane przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego – wyniki z obu perspektyw są tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy czasowi trwania terapii, tj. 12 lub 24 tyg. leczenia oraz 12 tyg. oczekiwania na odpowiedź. W analizie kosztów konsekwencji przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie zastosowano dyskontowania.

Model

Analizę przeprowadzono wykorzystując model zaimplementowany w skoroszycie MS Excel, uwzględniając warunki polskie. W modelu przyjęto założenie o równej skuteczności porównywanych interwencji oraz (w wariancie podstawowym) nieprzerywanie terapii. W modelu uwzględniono wyłącznie koszty leków.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV o genotypie 1–6 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana) uprzednio leczeni DAA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Mając na uwadze powyższe w modelu założono brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Na podstawie założenia o równej skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji, przyjęto, iż w długim okresie nie będą występować koszty

różnicujące np. związane z leczeniem powikłań wątrobowych czy działań niepożądanych. W analizie nie uwzględniono również kosztów diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego. Zdaniem wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Vosevi nie spowoduje zmian w ryczałcie za diagnostykę - badania diagnostyczne i sposób monitorowania leczenia dla produktu leczniczego Vosevi będą takie same, jak dla aktualnie refundowanych leków w PL.

Koszty produktu leczniczego Vosevi

Tabela 41. Charakterystyka kosztowa Vosevi uwzględniona w analizie

Koszty produktu leczniczego Eplusa – komparatora

Tabela 42. Charakterystyka kosztowa Eplusa uwzględniona w analizie

Koszty rybawiryny (RBV)

Cenę za pojedynczą tabletkę RBV zawierającą 200 mg substancji czynnej wnioskodawca oszacował na podstawie danych z czterech przetargów dotyczących zakupu rybawiryny – produktów leczniczych Copegus i Rebetol. Na podstawie tych oszacowań przyjęto cenę równą 11,822 zł za 200 mg rybawiryny. Koszt średniej dawki uwzględnionej w modelu – 1 086 mg wyniósł 64,19 zł.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kosztową produktów leczniczych refundowanych w Polsce zawierających rybawirynę na podstawie Obwieszczenia MZ.

Tabela 43. Koszt rybawiryny

Ilość mg w saszetce	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Koszt za 200 mg
Rebetol, 200 mg, 140 kaps.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,829 zł
Copegus, 200 mg, 168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,800 zł

Dawkowanie leków

Dawkowanie produktów leczniczych Vosevi oraz Eplusa przyjęto w analizie zgodnie z ChPL. Dawkę rybawiryny przyjęto jako średnią dawkę oszacowaną na podstawie takich samych źródeł danych, jak w analizie ekonomicznej dla produktu Maviret – stosowanego w ramach programu lekowego B.71. Do źródeł tych należą: Bura 2012, Władysław 2016 i Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Incivo. Średnia dawka rybawiryny uwzględniona w analizie wyniosła 1086 mg.

Jakość życia

Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie konsekwencji-kosztów oszacowano na podstawie:

- publikacji Golicki 2017, Flisiak 2020 – użyteczność bazowa,
- analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Epclusa ocenianej w AWA OT.4331.3.2017 – utrata użyteczności podczas terapii SOF/VEL+RBV o 3,25%,
- analizy ekonomicznej NICE dla produktu leczniczego Vosevi – brak utraty użyteczności podczas terapii SOF/VEL/VOX.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przedłożone przez Wnioskodawcę. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną.

Analiza minimalizacji-kosztów

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej uwzględniającej realne ceny komparatora

Parametr	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora jest [redacted]

Analiza kosztów-konsekwencji

Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Parametr	Vosevi (12 tyg.)	Epclusa + RBV (24 tyg.)	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Ze względu na zbliżone efekty zdrowotne ocenianej interwencji i komparatora, co wykazano w AKL powyższe podejście jest równoważne z § 5 ust. 4 rozporządzenia.

Wnioskodawca w analizie nie obliczał UCZ dla zachodzących okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Wnioskodawca przedstawił oszacowania dla 2 wariantów, które uwzględniały:

- występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii,
- inne dawkowanie RBV,

Nie testowano także ceny rybawiryny.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości przy założeniu cen realnych komparatora

Wariant	Vosevi (12 tyg.)	Epclusa + RBV (24 tyg.)	Różnica	Różnica % względem wariantu. podst.	Cena progowa
Bez uwzględnienia RSS					
Podstawowy – 1086 mg					
Z uwzględnieniem RSS					
Podstawowy					

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako główny wariant analizy ekonomicznej wskazuje analizę minimalizacji kosztów. Takie podejście ze względu na wykazaną w AKL zbliżoną skuteczność można uznać za prawidłową. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Ze względu jednak, że oceniana interwencja oraz komparator będą/są dostępne w ramach programu lekowego perspektywę wspólną można uznać za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CMA przyjęto horyzont czasowy równy czasowi trwania terapii, tj. 12 tyg. dla ocenianej interwencji lub 24 tyg. dla komparatora oraz 12 tyg. oczekiwania na odpowiedź. W dodatkowej analizie kosztów konsekwencji przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd/TAK	CMA – ze względu na wybór techniki analitycznej oszacowano jedynie koszty. Analiza kosztów-konsekwencji – koszty i efekty oszacowano w takim samym - rocznym horyzoncie czasowym. Koszty występujące w długim okresie uznano za nieróżniące.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie dyskontowano kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd/TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej interwencji. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia do analizy kosztów-konsekwencji zaczerpnięto z publikacji Golicki 2017, Flisiak 2020, analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Eplusa oraz oceny NICE produktu leczniczego Vosevi.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd/TAK	W analizie kosztów-konsekwencji uzasadniono wybór zestawu użyteczności, co zostało przedstawione w rozdziale 5.1.2.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Metodyka analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów) została przyjęta na podstawie wyników i wniosków wynikających z analizy klinicznej. Z tego względu wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Nie uwzględniono ewentualnych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.
- W wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani z powodu innych przyczyn. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości. Nie oceniono zatem niepewności wyników, wynikającej ze zmiany więcej niż jednego parametru jednocześnie.
- W analizie konsekwencji-kosztów wątpliwości analityków Agencji budzi założenie dotyczące utraty użyteczności po stronie komparatora w czasie trwania terapii równej -3,25%. Przyjmując to założenie Wnioskodawca powołuje się na Analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Eplusa ocenianą w Agencji w 2017 r. Założenie to testowane było we wspomnianej analizie w ramach analizy wrażliwości, a nie stanowiło założenia w analizie podstawowej, w której to założono brak utraty użyteczności podczas terapii VEL/SOF+RBV. Po stronie ocenianej interwencji natomiast nie uwzględniono utraty użyteczności, co jest zgodne z założeniami AE NICE dla produktu leczniczego Vosevi.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Koszt rybawiryny został oszacowany na podstawie danych z czterech przetargów dotyczących zakupu rybawiryny. Takie oszacowanie może charakteryzować się niepewnością. Ponadto Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości nie testował innej ceny tej substancji czynnej.
- Na niepewność wyników wpływa uwzględniona wartość dawki rybawiryny przyjmowanej po stronie komparatora, co zostało dokładniej omówione i przeanalizowane w rozdziale 5.3.4 niniejszej analizy.
- Jak wspomniano w rozdziale 5.3.1 w analizie kosztów-konsekwencji założono utratę użyteczności podczas terapii SOF/VEL+RBV. Założenie to zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Eplusa. Wartość utraty równa -3,25% we wspomnianej AE dotyczyła populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby, stosujących terapię 12 tyg. Wartość ta nie została zaczerpnięta z publikacji, ale stanowiła założenie Wnioskodawcy. Ponadto wartość oszacowanej na podstawie publikacji Golicki 2017 użyteczności bazowej dotyczyła populacji w wieku 45–54 lata. Wnioskodawca oszacowując użyteczność na podstawie danych dla takiej populacji powołał się na dane z rejestru EpiTer-2. Należy mieć na uwadze, że oceniana interwencja w przypadku objęcia refundacją będzie stosowana w szerszej populacji – u pacjentów powyżej 18 roku życia. Nie mniej jednak analizą podstawową w niniejszej AE Wnioskodawcy stanowi CMA, stąd ograniczenia analizy kosztów-konsekwencji nie wpływają na wnioskowanie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach walidacji wewnętrznej Wnioskodawca sprawdził poprawność danych wejściowych oraz obliczeń. Analitycy Agencji w ramach walidacji zmieniali poszczególne dane wejściowe - wykorzystano wartości zerowe i skrajne oraz sprawdzali poprawność formuł. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów.

Ze względu na różnicę w metodach użytych w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dwóch analizach ekonomicznych dla ocenianej interwencji – CUA, a niniejszą analizą – CMA zrezygnowano z przeprowadzenia walidacji konwergencji. W odnalezionych analizach przyjęto założenie o przewadze ocenianej interwencji nad komparatorem – brakiem leczenia.

Podczas pracy nad analizą ekonomiczną Wnioskodawca nie odnalazł innych niż w AKL publikacji dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej terapii i komparatora w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wnioski płynące z tych publikacji zostały omówione w AKL. Z tego względu Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych modelu nie wykazała błędów, które wpływałyby na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak ze względu na ograniczenie analizy dotyczące niepewności, co do uwzględnionych w modelu dawek rybawiryny analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia. Dawka uwzględniona w obliczeniach wyniosła 1038,305 mg. Wartość tej dawki została oszacowana na podstawie danych NFZ. Stanowiła średnią dawkę rybawiryny przypadającą na tabletkę produktu leczniczego Epclusa stosowaną przez pacjentów leczonych schematem SOV/VEL+RBV. Oszacowana średnia wartość dawki okazała się niższa niż przyjęta dawka przez Wnioskodawcę zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości. Wyniki analizy uwzględniające oszacowaną dawkę rybawiryny zestawiono w tabeli poniżej.

Oszacowania własne Agencji dotyczące UCZ dla zachodzących okoliczności art. 13 ustawy o refundacji przedstawiono natomiast w rozdziale 5.2.2.

Tabela 48. Obliczenia własne analityków Agencji

Wariant	Vosevi (12 tyg.)	Epclusa + RBV (24 tyg.)	Różnica	Różnica % względem wariantu. podst.	Cena progowa
Bez uwzględnienia RSS					
Podstawowy					
Rzeczywista dawka RBV – 1038 mg*					
Z uwzględnieniem RSS					
Podstawowy					
Rzeczywista dawka RBV – 1038 mg*					

* - Dawka uwzględniona w oszacowaniach stanowi iloraz miligramów produktu leczniczego Epclusa oraz miligramów rybawiryny wydanych pacjentom tego samego dnia w latach 2018-2019.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności objęcia refundacją produktu leczniczego Vosevi (SOF/VEL/VOX) w ramach programu lekowego B.71 w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A względem obecnie dostępnych opcji terapeutycznych, tj. terapii SOF/VEL – produktem leczniczym Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną. Jako technikę analityczną wykorzystano CMA. Mając na uwadze wskazany w AKL brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wybór techniki należy uznać za prawidłowy. Ponadto dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji.

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanej przez wnioskodawcę CZN oraz instrumencie dzielenia ryzyka, a także cen realnych produktu leczniczego Epclusa terapia produktem leczniczym Vosevi (SOF/VEL/VOX)

Ze względu na niepewność dotyczącą uwzględnionej w analizie wartości stosowanej po stronie komparatora dawki rybawiryny przeprowadzono obliczenia dla dawki rybawiryny oszacowanej przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ. Oszacowana średnia wartość dawki jest niższa niż uwzględnione w analizie wnioskodawcy dawki. Wyniki analizy uwzględniającej oszacowaną przez analityków Agencji dawkę wskazują, że

Zdaniem Analityków agencji ten wariant analizy powinien stanowić wariant podstawowy, gdyż uwzględni rzeczywiste zużycie rybawiryny po stronie komparatora.

Do ograniczeń analizy wnioskodawcy należy nieuwzględnienie w analizie podstawowej, a jedynie w analizie wrażliwości możliwości przerywania terapii. Na niepewność wyników wpływa także nieuwzględnienie leczenia ewentualnych zdarzeń niepożądanych oraz innej ceny rybawiryny. Zaletą przeprowadzonej analizy jest uwzględnienie przez wnioskodawcę

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX, preparat Vosevi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Horyzont czasowy analizy

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL/VOX ze środków publicznych w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym założono, że SOF/VEL/VOX będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: udział SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym,
- wariant C: źródło danych dla kosztu komparatora (SOF/VEL+RBV),
- wariant D: średnia dawka RBV,
- wariant E: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy wnioskodawca obliczył prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian.

Tabela 49. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2021	2022
Liczebność populacji docelowej	A0	135	96

Parametr	Scenariusz	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2021	2022
	A1	135	135
	A2	96	96
Rozpowszechnienie SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym	B0		100%
	B1	100%	100%
	B2	50%	100%
Ceny leków Eplclusa i RBV	C0*	Ceny realne	
	C1*	Ceny oficjalne	
Dawka dobową RBV	D0	1 086 mg	
	D1	1 045 mg	
	D2	1 110 mg	
Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	E0	Nieuwzględnione	
	E1	Uwzględnione – w połowie terapii	
	E2	Uwzględnione – po 6 tyg. terapii	

w przypadku RBV cena oficjalna jest równa cenie realnej

Dodatkowe założenia analizy:

- w scenariuszu „istniejącym” wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie (reterapię) za pomocą schematu SOF/VEL+RBV przez 24 tygodnie. W scenariuszu nowym założono arbitralnie spodziewane rozpowszechnienie schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej przyjęto, że każdy z pacjentów otrzymuje pełny kurs leczenia.
- wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym oraz istniejącym.
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszt leków. Ze względu na sposób ich finansowania w Polsce (program lekowy) koszt ten jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego i nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. Nie wzięto pod uwagę kosztów diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego.
- Ceny pozostałych leków przyjęto na podstawie ich cen realnych lub alternatywnie na podstawie cen oficjalnych/wykazowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej

W celu przedstawienia liczebności populacji chorych z przewlekłym WZW C otrzymujących leczenie przeciwwirusowe za pomocą DAA w latach 2015–2019 wykorzystano dane dostępne w serwisie IKARPro oraz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu MAVIRET (przytoczono dane NFZ dotyczące liczby unikatowych numerów PESEL pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w programie B.71 w danym roku).

Tabela 50. Pacjenci z przewlekłym WZW C leczeni DAA w latach 2015–2019

Źródło danych	2015 ^a	2016	2017	2018	2019 ^c
IKARPro	2 476	8 701	12 034	9 479	4 874
Analiza weryfikacyjna Maviret	2 641	9 872	11 263 ^b	n/a	n/a

a) DAA refundowane od lipca; b) dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX; c) dane tylko za pierwsze półrocze

Wnioskodawca otrzymał w trakcie prac nad analizą opinię ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że liczba nowych chorych leczona w programie lekowym B.71 prawdopodobnie wyniesie w roku 2020 [redacted]

Tabela 51. Szacunkowe dane z opinii ekspertów dotyczące pacjentów z przewlekłym WZW C leczonych DAA (NS5A) w latach 2020–2021

Kategoria	2020	2021
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych DAA (NS5A), opinia ekspertów	[redacted]	[redacted]

W celu oszacowania liczebności nowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu lekowego B.71, posłużono się danymi z meldunków epidemiologicznych o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażenia i zatrucia w Polsce, publikowane przez NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny).

Tabela 52. Dane dotyczące liczby nowozdiagnozowanych zakażeń przewlekłego WZW C w latach 2014–2019

Kategoria	2014*	2015	2016	2017	2018	2019	średnia
Nowe przypadki przewlekłego WZW C, dane NIZP-PZH	3 551	4 285	4 261	4 010	3 441	3 283	3 805

* - Dane z lat 2014-2018 dotyczą liczby przypadków z WZW typu C wg definicji UE z roku 2014; z roku 2019 wg definicji z roku 2019 z zawężeniem do przypadków przewlekłych.

W dalszych obliczeniach przyjęto, że począwszy od roku 2020 liczba nowozdiagnozowanych przypadków WZW C będzie kształtować się na poziomie średniej z lat 2014–2019, czyli 3 805 przypadków rocznie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia z wybranych miesięcy od początku roku 2018 z danych NFZ pozyskanych w ramach Informatora o Terminach Leczenia.

Tabela 53. Dane dotyczące liczby osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia w programie lekowym B.71

Data pobrania raportu	Dane aktualne na miesiąc ^a	Liczba oczekujących		
		przypadek stabilny	przypadek pilny	razem
12.02.2012	styczeń 2020	1 434	112	1 546
28.01.2020	grudzień 2019	dane niepełne		
31.12.2019	listopad 2019	1 595	155	1 750
27.11.2019	październik 2019	1 567	160	1 727
19.10.2019	wrzesień 2019	1 183	130	1 313
26.09.2019	sierpień 2019	1 287	132	1 419
27.08.2019	lipiec 2019	1 941	211	2 152
23.07.2019	czerwiec 2019	2 107	258	2 365
...
02.2019	grudzień 2018	3 260	416	3 676
...
16.07.2018	czerwiec 2018	4 160	515	4 675
...
12.02.2018	styczeń 2018	5712	517	6229

a) dla większości ośrodków zajmujących się leczeniem

Liczba pacjentów, którzy w danym roku rozpoczną leczenie, powinna być zbliżona do sumy liczby nowozdiagnozowanych przypadków oraz do liczby osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia w danym roku. A zatem liczba nowych chorych w programie w roku 2018 powinna wynieść ok. 9,6 tys. osób, przy założeniu, że leczenie otrzymają wszyscy chorzy nowozdiagnozowani, tj. 3 441 oraz oczekujący na leczenie, tj. 6 229. Szacunek ten jest zgodny z danymi przedstawianymi przez NFZ tj. 9 497. Z drugiej strony należy zwrócić uwagę, że pomimo tego na końcu 2018 roku na leczenie nadal oczekiwało ponad 3,6 tys. chorych.

Według wnioskodawcy powyższe oznacza, że dane NFZ dostępne w ramach Informatora o Terminach Leczenia mogą być niepełne względem stanu faktycznego. Widoczny faktyczny trend spadkowy w zakresie liczby oczekujących na rozpoczęcie leczenia wskazuje, że do początku 2021 r. kolejka oczekujących powinna zostać zredukowana oraz że liczba leczonych powinna odpowiadać liczbie nowozdiagnozowanych. Z drugiej strony, powyższe dane wskazują że w ostatnich miesiącach liczba chorych oczekujących na rozpoczęcie leczenia ustabilizowała się na poziomie około 1,5 tys.

Na podstawie powyższych danych liczba nowych pacjentów włączanych do programu lekowego w roku 2021 będzie równa liczbie nowozdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW C oraz liczbie oczekujących na leczenie wg stanu na styczeń 2020 (ostatni miesiąc, dla którego dostępne są dane), zaś w roku 2022 liczba ta będzie równa wyłącznie liczbie nowozdiagnozowanych.

Tabela 54. Szacunkowa liczba dorosłych z przewlekłym WZW C, która byłaby poddana terapii DAA (NS5A) w latach 2021–2022 (założenia)

Kategoria	2021	2022
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych DAA (NS5A), dane i założenia	5 351	3 805

Należy pamiętać, że obecnie wszystkie leki dostępne w ramach programu lekowego B.71 należą do grupy leków NS5A. Dodatkowo, część chorych może być włączana do leczenia w ramach reterapii, co dla uproszczenia nie zostało uwzględnione w oszacowaniach populacyjnych. Liczba pacjentów wymagających reterapii (a więc liczebność populacji docelowej) jest niewielka.

Pacjenci po niepowodzeniu leczenia, u których konieczna jest reterapia

W celu oszacowania nowych pacjentów włączanych do programu lekowego B.71 wykorzystano dane dotyczące skuteczności leczenia przeciwwirusowego z polskiego rejestru EpiTer-2. Szczegółowe najnowsze dane z tego rejestru dotyczące skuteczności leczenia dla nowych chorych w programie lekowym opisano w Analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (Aneks A.3). Na podstawie danych z Tabela 54 oraz danych na temat skuteczności leczenia przeciwwirusowego (97,47%) liczba chorych wymagających reterapii wyniesie 135 w roku 2021 oraz 96 w roku 2022.

Dane dotyczące skuteczności leczenia przeciwwirusowego obliczono na podstawie danych pozyskanych z rejestru EpiTer-2. W analizie przyjęto średnią wartość SVR obliczoną na podstawie trzech średnich wartości (SVR obliczonego na podstawie charakterystyki pacjentów ze względu na poziom włóknienia, ze względu na genotyp wirusa i otrzymanego schematu leczenia).

Tabela 55. Szacunkowa liczba dorosłych z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu NS5A w latach 2021–2022

Kategoria	2021	2022
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych NS5A	5 351	3 805
Skuteczność leczenia	97,47%	
Nieskuteczność leczenia	2,53%	
Prognozowana liczba chorych wymagających reterapii po niepowodzeniu NS5A	135	96

Zgodnie z przyjętym wcześniej założeniami, wszystkie reterapie będą mieć miejsce w tym samym roku, co pierwsza terapia. Według wnioskodawcy finalnie w ramach BIA liczebność populacji docelowej jest równa oszacowanej powyżej liczbie chorych wymagających reterapii po niepowodzeniu NS5A. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu stałej liczby chorych w latach 2021-2022, równej 135 lub 96.

Podsumowanie

Tabela 56. Oszacowania własne wnioskodawcy dotyczące liczebność populacji docelowej w latach 2021–2022.

Wariant analizy	2021	2022
Analiza podstawowa	135	96
Wariant maksymalny	135	135

Wariant analizy	2021	2022
Wariant minimalny	96	96

6.2. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących substancji czynnych (preparatów):

- SOF/VEL/VOX (Vosevi),
- SOF/VEL (Epclusa),
- RBV (rybawiryna).

W populacji docelowej analizy Vosevi jest lekiem stosowanym w monoterapii (schemat SOF/VEL/VOX) zaś Epclusa musi być stosowana razem z dodatkową rybawiryną (schemat SOF/VEL+RBV).

Cenę RBV obliczono na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków. Przeanalizowano także ceny leku na podstawie obowiązującego wykazu leków refundowanych.

SOF/VEL/VOX (Vosevi)

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie ceny leku Vosevi, wykorzystane w niniejszej analizie.

Dzienna dawka produktu Vosevi to jedna tabletki (zawierająca 400 mg/100 mg/100 mg SOF/VEL/VOX) przyjmowana raz na dobę.

SOF/VEL (Epclusa)

Tabela 58. Cena Epclusa – wartości uwzględnione w analizie

Zgodnie z ChPL dla produktu Vosevi, dawka produktu Epclusa to jedna tabletką (zawierająca 400 mg/100 mg SOF/VEL) przyjmowana raz na dobę.

RBV (Rybawiryna)

Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych, aktualnie dla pacjentów dostępne są dwa opakowania zawierające substancję czynną rybawirynę (Copegus, 168 tabl. w dawce 200 mg oraz Rebetol, 140 kaps. W dawce 200 mg).

Cenę realną za pojedynczą tabletkę RBV zawierającą 200 mg substancji czynnej obliczono na podstawie danych z czterech odnalezionych przetargów na zakup leku. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 59. Cena RBV na podstawie danych z przetargów

Przetarg	Dawka	Ilość	Jednostka	Wartość oferty brutto	Cena za 200 mg
Przetarg 1	200 mg	17 820	sztuk	210 800,42 zł	11,829 zł
Przetarg 2	200 mg	14 000	tabl./kapsułki	165 412,80 zł	11,815 zł
Przetarg 3	200 mg	100	opak. (140 kaps.)	165 611,52 zł	11,829 zł
Przetarg 4	200 mg	360	opak. (140 kaps.)	595 489,97 zł	11,815 zł
Średnia cena za 200 mg					11,822 zł

W kolejnej tabeli przedstawiono ceny preparatów zawierających RBV, które znajdują się na wykazie leków refundowanych w programach lekowych.

Tabela 60. Cena RBV na podstawie wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Preparat	Dawka [mg]	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za 200 mg
RBV	Rebetol	200	140 kaps.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,829 zł
	Copegus	200	168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,800 zł

Limit finansowania jest równy cenie hurtowej

Cena za 200 mg RBV jest różna w zależności od preparatu. Cena za 200 mg RBV obliczona na podstawie danych z przetargów wpisuje się pomiędzy cenę wykazową za 200 mg leku (jest niższa niż cena za 200 mg RBV w preparacie Rebetol oraz wyższa niż za 200 mg RBV w preparacie Copegus).

Biorąc powyższe pod uwagę wnioskodawca uznał, że cena jednostkowa RBV obliczona na podstawie danych z przetargów jest zarówno ceną realną, jak i odpowiada ewentualnej średniej cenie wykazowej ważonej wielkością sprzedaży.

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej średnia dobowo dawka RBV wynosi 1 086 mg. W celu zachowania spójności między analizami uwzględniono także minimalne i maksymalne średnie dawki dobowe, wynoszące odpowiednio 1 045 mg oraz 1 110 mg.

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet przygotowanej przez wnioskodawcę przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania SOF/VEL/VOX w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL/VOX będzie refundowany począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Populacja docelowa

Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 135 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje leczenia SOF/VEL/VOX.

Tabela 61. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021–2022 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2021	2022
Populacja docelowa, w tym leczenie:	135	96
Vosevi, 12 tyg.	0	0
Epclusa + RBV, 24 tyg.	135	96

Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 136 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących SOF/VEL/VOX wynosi 101 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r.

Tabela 62. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021–2022 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2021	2022
Populacja docelowa, w tym leczenie:	135	96
Vosevi, 12 tyg.	101	96
Epclusa + RBV, 24 tyg.	34	0

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Ze względu na fakt, że dane NFZ wskazują na wyższą liczbę pacjentów przyjmujących reterapię, sprzedaż leku może być wyższa niż założył wnioskodawca. Zostało to szerzej omówione w rozdziale 3.3. (Liczebność populacji wnioskowanej) oraz 6.4.3. (Obliczenia własne Agencji).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Poziom sprzedaży jest niższy niż wynika z analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2 (Wnioskowane warunki objęcia refundacją)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2 (Wnioskowane warunki objęcia refundacją)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> • wariant A: liczebność populacji docelowej, • wariant B: udział SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym, • wariant C: źródło danych dla kosztu komparatora (SOF/VEL+RBV), • wariant D: średnia dawka RBV, • wariant E: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Założenia dotyczące skuteczności SOF/VEL/VOX i kosztów zostały w BIA przyjęte analogicznie do analizy ekonomicznej, w związku z czym uwagi przedstawione w AE mają również zastosowanie do niniejszej analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Vosevi refundacją. Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił koszt wnioskowanego leku, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej oraz rozpowszechnienia (SOF/VEL/VOX).

Przy szacowaniu populacji docelowej wnioskodawca ustalił:

- szacunkową liczbę dorosłych z przewlekłym WZW C, która byłaby poddana terapii DAA (NS5A), tj. włączona do programu lekowego B.71, w latach 2021–2022, odpowiednio: 5 251 i 3 805.
Wnioskodawca określa, że liczba nowych pacjentów włączanych do programu lekowego w roku 2021 będzie równa liczbie nowozdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW C oraz liczbie oczekujących na leczenie wg stanu na styczeń 2020 (ostatni miesiąc, dla którego dostępne są dane), zaś w roku 2022 liczba ta będzie równa wyłącznie liczbie nowozdiagnozowanych.
- szacunkową liczbę chorych wymagających reterapii – 135 w roku 2021 oraz 96 w roku 2022.
Na podstawie ww. danych oraz danych dotyczących skuteczności leczenia przeciwwirusowego (SVR= 97,47%, tj. średnia obliczona na podstawie trzech średnich wartości za danymi z rejestru EpiTer-2).
- prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej otrzymujących SOF/VEL/VOX wynoszącą 101 osób w 2021 r. (■ z 135) oraz 96 osób w 2022 r. (100% z 96).
Ze względu na większą wygodę terapii za pomocą produktu Vosevi dla pacjenta w porównaniu do produktu Eplusa, tj. krótszy czas trwania leczenia oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leku (RBV), docelowo terapia SOF/VEL/VOX w populacji docelowej powinna być preferowana zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Wnioskodawca arbitralnie przyjął, że w drugim roku refundacji nowa terapia przejmie całość rynku. W pierwszym roku jej rozpowszechnienie przyjęto na poziomie ■ uwzględniając około półroczny czas dojścia do nowej równowagi rynkowej.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości biorąc pod uwagę zmienność następujących parametrów: liczebność populacji docelowej, udział SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym, źródło danych dla kosztu komparatora (SOF/VEL+RBV), średnia dawka RBV, oraz przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz	Kategoria	Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
		2021	2022	2021	2022
1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1

6.4.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Jednak ze względu na ograniczenie analizy dotyczące niepewności, co do uwzględnionych w modelu dawek rybawiryny oraz liczebności populacji docelowej analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia:

- 1) Dawka RBV uwzględniona w obliczeniach wyniosła 1038,305 mg.

Wartość tej dawki została oszacowana na podstawie danych NFZ. Stanowiła średnią dawkę rybawiryny przypadającą na tabletkę produktu leczniczego Eplusa stosowaną przez pacjentów leczonych schematem SOV/VEL+ RBV. Oszacowana średnia wartość dawki okazała się niższa niż przyjęta dawka przez Wnioskodawcę zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości.

- 2) Liczebność populacji docelowej: 255 i 233 pacjentów w I i II roku objęcia ewentualną refundacją.

Wartości wynikają ze stanowisk ekspertów klinicznych odnośnie prognozowanej liczebności populacji. Wartość 233 uzyskano poprzez obliczenie średniej arytmetycznej z 230 i 235, zaokrąglając wynik w górę.

Ad. 1) W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy uwzględniające oszacowaną rzeczywistą dawkę rybawiryny, bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

Tabela 69. Obliczenia własne analityków Agencji – rzeczywista dawka RBV = 1038 mg* – bez uwzględnienia RSS

* - Dawka uwzględniona w oszacowaniach stanowi iloraz miligramów produktu leczniczego Epclusa oraz miligramów RBV wydanych pacjentom tego samego dnia w latach 2018–2019

Tabela 70. Obliczenia własne analityków Agencji – rzeczywista dawka RBV = 1038 mg* – z uwzględnieniem RSS

* - Dawka uwzględniona w oszacowaniach stanowi iloraz miligramów produktu leczniczego Epclusa oraz miligramów RBV wydanych pacjentom tego samego dnia w latach 2018–2019

Ad. 2) W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy w oparciu o prognozowaną przez ekspertów populację docelową w I i II roku ewentualnego objęcia refundacją leku Vosevi, bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

Tabela 71. Obliczenia własne analityków Agencji – prognozowana populacja docelowa wg ekspertów klinicznych w I i II roku ewentualnego objęcia refundacją wnioskowanej technologii – bez uwzględnienia RSS

Tabela 72. Obliczenia własne analityków Agencji – prognozowana populacja docelowa wg ekspertów klinicznych w I i II roku ewentualnego objęcia refundacją wnioskowanej technologii – z uwzględnieniem RSS

6.5. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii SOF/VEL/VOX (preparat Vosevi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL/VOX ze środków publicznych w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym założono, że SOF/VEL/VOX będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

W celu oszacowania liczebności populacji chorych z przewlekłym WZW C otrzymujących leczenie przeciwwirusowe za pomocą DAA w latach 2015–2019 wykorzystano dane dostępne w serwisie IKARPro oraz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu MAVIRET (przytoczono dane NFZ dotyczące liczby unikatowych numerów PESEL pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w programie B.71 w danym roku).

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Vosevi w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A związane będzie z:

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miały przyjęte założenia dotyczące kosztów uwzględnionych produktów leczniczych.

Otrzymane wyniki obarczone są niepewnościami przede wszystkim w obszarach:

- rzeczywistej dawki rybawiryny (RBV) stosowanej po stronie komparatora SOF/VEL+RBV. *Wnioskodawca określił na podstawie trzech badań średnią dawkę rybawiryny na poziomie 1 086 mg. Natomiast w oszacowaniu Agencji na podstawie danych NFZ wartość ta okazała się niższa (1 038,305 mg). Zdaniem Analityków Agencji wariant analizy oparty na wartości 1 038,305 mg powinien stanowić wariant podstawowy, gdyż uwzględni rzeczywiste zużycie RBV po stronie komparatora.*
- liczebności populacji, która skorzysta z terapii lekiem Vosevi. *Prognoza ekspertów odnosząca się do liczebności populacji docelowej, która mogłaby być leczona lekiem Vosevi, w przypadku ewentualnego objęcia refundacją tego leku, wskazuje w pierwszym roku ok. 255 pacjentów, a w drugim – od 230 do 235. Natomiast wnioskodawca określił potencjalną liczebność populacji docelowej na poziomie 135 i 96 pacjentów, odpowiednio w I i II roku ewentualnego objęcia refundacją SOF/VEL/VOX.*

Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do przedstawienia możliwych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Zaletą przeprowadzonej analizy jest uwzględnienie przez wnioskodawcę [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie. Zestawienie uwag do proponowanych zapisów przedstawiono w tabeli poniżej. W odniesieniu do treści uzgodnionego programu lekowego Agencja nie wnosi uwag do proponowanych zapisów.

Tabela 73. Zestawienie uwag do wnioskowanego programu lekowego (według opinii ekspertów klinicznych)

Część programu*	Uwagi ekspertów:	
	Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie programu (monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa)	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas leczenia w programie	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	[REDACTED]	[REDACTED]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypami HCV 1–6, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2–6.10.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Vosevi. W wyniku wyszukiwania odnaleziono ogółem 7 rekomendacji, w tym: 3 rekomendacje pozytywne oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowe. Nie odnaleziono rekomendacji jednoznacznie negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na szczegółowe doprecyzowanie populacji, w której Vosevi ma być stosowany, jak również na doświadczenie lekarza w zakresie leczenia pWZW C oraz na koszty terapii w ramach programu lekowego, które nie powinny przekraczać kosztów leczenia schematem SOF/VEL. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 74. Rekomendacje refundacyjne dla Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena											
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<p>NICE rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Vosevi, ty ko jeśli jest stosowany zgodnie z tabelą 1, a firma dostarcza lek w tej samej lub niższej cenie niż ustalona z Commercial Medicines Unit (CMU*).</p> <p>Tabela 1. Vosevi w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Historia leczenia</th> <th>Genotyp HCV</th> <th>Stadium marskości wątroby</th> <th>Zalecany czas leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Uprzednia terapia z użyciem DAA</td> <td>1–6</td> <td rowspan="2">Z wyrównaną marskością wątroby lub bez niej</td> <td>12 tyg.</td> </tr> <tr> <td>Brak DAA we wcześniejszym leczeniu</td> <td>3</td> <td>8 tyg.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zalecenia te nie wpływają na leczenie Vosevi, które rozpoczęto w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu poza tymi zaleceniami mogą kontynuować leczenie bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, do czasu, gdy oni i ich lekarz NHS uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opcje leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C zależą od genotypu wirusa oraz stadium marskości wątroby i historii leczenia. Obejmują one leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim (DAA) i terapie zawierające interferon. Obecnie nie ma dostępnych leków z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu dla osób, które przeszły nieskuteczne leczenie DAA.</p> <p>Badania kliniczne pokazują, że Vosevi jest skuteczny w leczeniu wszystkich genotypów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, niezależnie od stanu marskości wątroby u danej osoby i historii jej leczenia.</p> <p>Dowody ekonomiczne firmy są ograniczone do osób, które uprzednio były leczone lekami z grupy DAA (genotypy 1–6) i osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 3, które wcześniej nie otrzymywały leków z grupy DAA. Odzwierciedla to grupy o największych niezaspokojonych potrzebach klinicznych. Oszacowania efektywności kosztowej leku Vosevi mieszczą się w tym, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne. Dlatego Vosevi może być zalecany w tych grupach</p>	Historia leczenia	Genotyp HCV	Stadium marskości wątroby	Zalecany czas leczenia	Uprzednia terapia z użyciem DAA	1–6	Z wyrównaną marskością wątroby lub bez niej	12 tyg.	Brak DAA we wcześniejszym leczeniu	3	8 tyg.	pozytywna warunkowa
Historia leczenia	Genotyp HCV	Stadium marskości wątroby	Zalecany czas leczenia											
Uprzednia terapia z użyciem DAA	1–6	Z wyrównaną marskością wątroby lub bez niej	12 tyg.											
Brak DAA we wcześniejszym leczeniu	3		8 tyg.											

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		pacjentów do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, jak określono w tabeli 1.	
SMC 2018² (Szkocja)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	Vosevi jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. U pacjentów, którzy: - nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w wyniku wcześniejszego leczenia bezpośrednio działającym lekiem przeciwwirusowym (DAA), lub - nie byli wcześniej leczeni DAA, stwierdzono u nich zakażenie HCV o genotypie 3 (GT3), z marskością wątroby lub bez niej i mogą być leczeni w cyklu ośmiotygodniowym. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) było związane z wysokim odsetkiem SVR u dorosłych z przewlekłym HCV, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leki DAA, oraz u tych, którzy nie byli wcześniej leczeni DAA. SMC zaleca wzięcie pod uwagę korzyści wynikających z Patient Access Scheme (PAS), który poprawia opłacalność (cost-effectiveness) stosowania Vosevi. To zalecenie zależy od stałego dostępu do PAS w NHS Scotland lub ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.	pozytywna warunkowa
AWMSG 2017 (Walia)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na wcześniejszą ocenę NICE.	pozytywna warunkowa
NCPE 2017³ (Irlandia)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych, zakażonych HCV o genotypach 1, 2, 3, 4, 5 i 6	Pełna ocena farmakoekonomiczna nie jest rekomendowana.* <u>Uzasadnienie:</u> Nie wskazano	bd
CADTH⁴ 2018 (Kanada)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C	CADTH rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Vosevi w przypadku: – leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, którzy mają: zakażenie genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 i byli wcześniej leczeni schematem HCV zawierającym inh bitor NS5A; lub – zakażenie genotypem 1, 2, 3 lub 4 i byli wcześniej leczeni schematem HCV zawierającym SOF bez inhibitora NS5A, jeśli spełnione są następujące warunki: – pacjent jest pod opieką lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zakażeń HCV; – koszt programu lekowego dla SOF/VEL/VOX nie powinien przekraczać kosztu programu lekowego dla SOF/VEL. <u>Uzasadnienie:</u> 1. Dowody z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań wykazały, że wysoki odsetek pacjentów leczonych SOF/VEL/VOX, którzy wcześniej otrzymywali bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (tj. pacjenci uprzednio leczeni DAA), osiągnął trwałą odpowiedź wirusologiczną po 12 tygodniach (SVR 12). W badaniu POLARIS-1 (n= 415) 96,2% (95% CI: 93,1% do 98,2%) leczonych SOF/VEL/VOX, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby oraz z genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV w przebiegu przewlekłego WZW C, którzy wcześniej byli leczeni schematem DAA zawierającym inhibitor NS5A, osiągnęli SVR12. W badaniu POLARIS-4 (n= 333) 97,8% (95% CI: 94,5% do 99,4%) pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby oraz z przewlekłym zakażeniem HCV genotypu 1, 2, 3 lub 4, którzy wcześniej byli leczeni w schemacie HCV bez inh bitora NS5A, osiągnęli SVR 12 po leczeniu SOF/VEL/VOX 12 tygodni. 2. POLARIS-1 obejmował ramię leczące placebo, a POLARIS-4 zawierał ramię lecznicze SOF/VEL. Jednak nie było statystycznych porównań między grupami leczenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego – SVR 12. Dlatego bezpośrednie porównawcze korzyści i ryzyka stosowania SOF/VEL/VOX w porównaniu z SOF/VEL i innymi schematami opartymi na DAA w odniesieniu do osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów leczonych wcześniej DAA są nieznanne.	pozytywna warunkowa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		<p>3. Wyniki dostarczonej przez producenta analizy użyteczności kosztów sugerują, że SOF/VEL/VOX jest opłacalną opcją leczenia u pacjentów ze wszystkimi genotypami przewlekłego zakażenia HCV, u których występuje NS5A, a także u pacjentów z genotypami od 1 do 4 wcześniej nieleczonych NS5A w porównaniu z osobami, które nie były leczone lub nie były leczone SOF/VEL. Wyniki ponownej analizy CADTH Common Drug Review (CDR) były podobne do wyników producenta w przypadku podstawowym dla pacjentów bez marskości wątroby. W grupie z marskością wątroby leczenie SOF/VEL/VOX nie było już dominujące w porównaniu z brakiem leczenia lub leczeniem SOF/VEL, ale nadal było opłacalne. CDR zidentyfikował kilka kluczowych ograniczeń w przedstawionej przez producenta analizie użyteczności kosztów, których nie można było rozwiązać podczas ponownej analizy. Dlatego prawdziwa przyrostowa opłacalność leczenia za pomocą SOF/VEL/VOX w porównaniu z brakiem leczenia lub leczenia za pomocą SOF/VEL jest niepewna.</p>	
HAS 2017⁵ (Francja)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<p>HAS rekomenduje finansowanie produktu VOSEVI w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> – leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), którzy mają: zakażenie genotypem 1, 2, 3, 4, 5 lub 6. <p><u>Uzasadnienie:</u> VOSEVI uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – skuteczność wirusologiczna jest wysoka (> 90%), a czas leczenia wynosi od 8 do 12 tygodni u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby lub bez niej (chorzy tylko z klasy A wg skali Childa-Pugha), – skuteczność została wykazana u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami przeciwwirusowymi, w szczególności u których zawiodła terapia inhibitorem NS5A, – profil bezpieczeństwa i lekooporności (ang. resistance profil) jest satysfakcjonujący, jednak jest duże ryzyko wystąpienia interakcji lekowych. 	pozytywna
ZiN 2018⁶ (Holandia)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<p>ZiN (Zorginstituut Nederland) uznał, że preparat Vosevi powinien zostać objęty systemem refundacji leków (GVS). W przypadku wcześniej ocenianych produktów WZW C Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu zawarł porozumienie cenowe z producentem w celu zagwarantowania dostępności i przystępności podstawowego pakietu. ZiN uważa, że należy takie same porozumienie zawrzeć w odniesieniu do Vosevi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Vosevi ma tę zaletę, że nie ma potrzeby stosowania rybawiryny. Leczenie doustne preparatem Vosevi jest ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów, podobnie jak Eplclusa.</p>	pozytywna
Gemeinsamer Bundes-ausschuss 2018⁷ (Niemcy)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	<p>15 lutego 2018 r. G-BA podjęła decyzję o rekomendacji zmianie dyrektywy w sprawie przepisywania leków w kontraktowej opiece medycznej. Dodatek XII uzupełniono o sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir; – Decyzja z dnia: 15 lutego 2018 r.; – Obowiązuje od: 15 lutego 2018 r.; – BAnz AT DD. MM RRRR Bx – Zastosowanie: Vosevi jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1 ChPL). <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Firma farmaceutyczna przedstawia wyniki badania POLARIS-4 na pacjentach z genotypami 1, 2 i 3 z wcześniejszym leczeniem DAA. Statystycznie istotnych różnic w chorobowości kategorii wyników (SVR 12 u pacjentów z genotypem 3) nie można wykorzystać do uzyskania dodatkowej korzyści z powodu niepewności podczas wdrażania terapii porównawczej. Badanie obejmowało tylko pacjentów bez wcześniejszej terapii inhibitorem NS5A. Nie przedstawiono danych porównawczych dotyczących pacjentów z innymi genotypami lub otrzymujących wstępne leczenie inhibitorem NS5A. Nie można stwierdzić żadnych dodatkowych korzyści dla pacjentów leczonych wstępnie DAA.</p>	pozytywna
Australian Government – Department of Health (Australia)	Leczenie przewlekłego zakażenia WZW C u dorosłych	Brak informacji.	bd
New Zealand Government	Leczenie przewlekłego	Brak informacji.	bd

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
– Pharmac (Nowa Zelandia)	zakażenia WZW C u dorosłych		

Uwagi Agencji:

* - nie opisano przyczyny rezygnacji z pełnej oceny HTA

Źródła:

1 - <https://www.gov.uk/government/collections/commercial-medicines-unit-cmu>

2 - <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sofosbuvirvelpatasvirvoxilaprevir-vosevi-fullsubmission-131718/> ;
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3271/sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-vosevi-final-march-2018-amended-030418-for-website.pdf>

3 - <http://www.ncpe.ie/drugs/sofosbuvirvelpatasvirvoxilaprevir-vosevi/>

4 - <https://www.cadth.ca/sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir>

5 - https://www.has-sante.fr/jcms/c_2817995/fr/vosevi-sofosbuvir-/-velpatasvir-/-voxilaprevir-association-fixe-d-antiviraux-a-action-directe

6 - <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/16/gvs-advies-sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-vosevi-bij-chronische-hepatitis-c>

7 - https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4806/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_TrG.pdf
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3223/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_BAnz.pdf

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę dnia 13.02.2020 r. Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) jest refundowany w 22 krajach europejskich (na 31 wskazanych), w tym w 4 (Chorwacja, Grecja, Portugalia, Rumunia) o zbliżonym PKB do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 22 krajach finansowanie Vosevi jest ograniczone do leczenia szpitalnego. W żadnym kraju, w którym finansowany jest produkt Vosevi nie występują instrumenty dzielenia ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 75. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Table with 5 columns containing redacted information. The content is mostly obscured by yellow blocks.

Two lines of redacted text at the bottom of the table area.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.06.2020 r., znak PLR.4500.148.2020.15.MN (data wpływu do AOTMiT 25.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to [] za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Vosevi nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (kod ICD-10: B 18.2) jest wywołane przetrwałym zakażeniem HCV (ang. hepatitis C virus). Jest to długotrwała (obecność RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej ponad 6 miesięcy u osoby z wykładnikami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją tego zakażenia) choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby.

W ostatnich latach w Polsce przeciwiała anty-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, zależnie od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania umożliwiają oszacowanie odsetka czynnie zakażonych HCV Polaków na 0,4–0,5% populacji, czyli wirusowe zapalenie wątroby typu C występuje u około 150 tysięcy osób.

Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U około 20% przewlekłe zakażonych wirusem HCV wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej kriglobulinemię mieszaną (często przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki niezrnowicze z limfocytów B (B-NHL)

W Polsce dominuje genotyp (GT) 1b (82%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%) i GT1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie.

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, w konsekwencji zatrzymanie się lub cofnięcie zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej. Leczenia nie rekomenduje się u chorych z małym potencjałem życiowym.

Alternatywne technologie medyczne

W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca powołuje się na wysokoskuteczne działanie pangenotypowe leku Epclusa, a także na powszechność stosowania tego produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.71. Wnioskodawca podkreśla także, iż zgodnie z ChPL Epclusa lek ten jest możliwy do stosowania u pacjentów po uprzednim nieskutecznym leczeniu z wykorzystaniem substancji czynnych z grupy inhibitorów NS5A, zatem w pełni odpowiada to wnioskowanej populacji docelowej.

Eksperti kliniczni wskazują u pacjentów z pWZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami NS5A zakończyło się niepowodzeniem na możliwość stosowania zamiennie w praktyce klinicznej dwóch schematów leczenia, tj.: 1) SOF/VEL±RBV, oraz 2) GLE/PIB (lek Maviret). Wg ChPL Maviret produkt ten nie jest zalecany w powtórny leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10 B18.2) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6 (GT1–6), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.”

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV w obszarach skuteczności i bezpieczeństwa, w podziale na badania eksperymentalne oraz badania RWD.

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Wyniki porównania pośredniego – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Do opracowania porównania pośredniego bez dostosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A wykorzystano 8 badań:

- SOF/VEL/VOX (n= 6): POLARIS-I, TRILOGY-III, GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, RESOLVE oraz Ruane 2019; łącznie 562 pacjentów, oraz
- SOF/VEL+RBV (n= 2): Gane 2017, Izumi 2018; łącznie 120 pacjentów.

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – SVR12 – w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych schematami zawierającymi inhibitory NS5A w grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 oszacowano na 96%, podczas gdy w ramieniu SOF/VEL+RBV 24 tyg. było niewiele niższe i wynosiło ono 94%, dla wszystkich genotypów HCV.

Skuteczność schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. była wysoka niezależnie od genotypu (>91%) i niezależnie od obecności marskości wątroby (95–98%). W większości genotypów (poza GT1) skuteczność była wyższa w ramieniu SOF/VEL/VOX w porównaniu do SOF/VEL+RBV (GT1: 96% vs. 97%; GT2: 94% vs. 93%; GT3: 95% vs. 78%). W podgrupie pacjentów z mutacją RAS NS5A prawdopodobieństwo SVR12 było wyższe w grupie w grupie SOF/VEL/VOX 12 tyg. (97% vs 93%).

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Wyniki porównania pośredniego SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Zidentyfikowano łącznie 4 badania omawiające wyniki leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z pWZW C zakażonych GT1–6 HCV po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów NS5A, tj.:

- SOF/VEL/VOX (n= 3): Belperio 2019, Llaneras 2019, Pearlman 2019; łącznie 708 pacjentów, oraz
- SOF/VEL+RBV (n=1): GEHEP-004 (Perez 2019); łącznie 5 pacjentów.

Na podstawie analizy powyższych badań schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. okazał się skuteczniejszy pod względem prawdopodobieństwa uzyskania SVR12 w porównaniu do SOF/VEL+RBV 24 tyg. (92% vs 80%).

Analiza w podgrupach sugeruje, iż schemat SOF/VEL/VOX 12 tyg. jest najbardziej skuteczny u pacjentów z GT4 (SVR 96%) i GT1 (SVR 95%), natomiast mniej skuteczny u pacjentów z GT3 HCV (SVR 87%). Wyniki wskazują na wysoką skuteczność terapii niezależnie od obecności marskości wątroby (pacjenci NC: SVR 94%, pacjenci CC SVR 90%), rodzaju wcześniej stosowanej terapii (SVR12 92–95% w zależności od terapii) czy obecności mutacji RAS (SVR 93% niezależnie od obecności mutacji).

Ze względu na fakt, że dane dla schematu SOF/VEL+RBV 24 tyg. były dostępne dla 5 pacjentów odstąpiono od przeprowadzenia porównania skuteczności obu schematów.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W niniejszym rozdziale ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskodawca zdecydował się przedstawić uśredniony odsetek wartości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorów w porównaniu pośrednim.

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Porównanie pośrednie – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskodawca zdecydował się przedstawić uśredniony odsetek poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej interwencji oraz jej komparatorów. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 8 badań eksperymentalnych, umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV,

u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna. 6 badań (POLARIS I, TRILOGY III, GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, RESOLVE, Ruane 2019) dotyczyły SOF/VEL/VOX, natomiast 2 badania (Gane 2017, Izumi 2018) odnosiły się do SOF/VEL+RBV. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników. Szczegółowe wyniki uzyskane w pojedynczych badaniach zostały zaprezentowane w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (Aneks D).

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 70% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było niższe niż w ramieniu komparatora (82%).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiło 3% u pacjentów otrzymujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. oraz 5% – u pacjentów otrzymujących SOF/VEL+RBV 24 tyg.

Prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii nie przekraczało 1% dla schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg., natomiast w przypadku technologii alternatywnej wynosiło 3%. Prawdopodobieństwo zgonu dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1%.

W grupie leczonej schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. do najczęściej raportowanych AE należały: ból głowy (19%), zmęczenie (18%), biegunka (17%) i nudności (13%), przy czym tylko w przypadku bólu głowy oraz nudności zdarzenia te opisywano częściej niż w grupie otrzymującej SOF/VEL+RBV 24 tyg. Rzadziej, w porównaniu z komparatorem, obserwowano natomiast anemię (1% vs 22%), wymioty (1% vs 6%), zmęczenie (18% vs 32%) oraz bezsenność (6% vs 16%).

BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Porównanie pośrednie – SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL+RBV

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 4 badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiające porównanie skuteczności klinicznej schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. Z komparatorem SOF/VEL+RBV 24 tyg. w populacji pacjentów zakażonych GT1–6 HCV, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów NS5A okazała się nieskuteczna. 3 badania (Belperio 2019, Llaneras 2019, Pearlman 2019) dotyczyły SOF/VEL/VOX, natomiast 1 badanie (Bwa 2019) odnosiło się do SOF/VEL+RBV. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano bez względu na genotyp oraz rodzaj wcześniejszej terapii, ponieważ brak jest dowodów na różnice w bezpieczeństwie w zależności od tych czynników.

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 0,2% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było niższe niż u komparatora (1%). Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla żadnego ze schematów nie przekraczało 1%. W przypadku pacjentów przyjmujących SOF/VEL/VOX 12 tyg. najczęściej raportowano zmęczenie (10%) oraz bóle głowy (8%), natomiast wśród pacjentów przyjmujących SOF/VEL+RBV 24 tyg. zmęczenie (24%) oraz anemię (20%).

Ocena jakości życia

Do analizy oceny wpływu terapii SOF/VEL/VOX na jakość życia użyto wyników pozyskanych z badania POLARIS I. W powyższym badaniu porównano terapię z użyciem SOF/VEL/VOX z terapią przy użyciu placebo. Do oceny jakości życia zostały wykorzystane dwa kwestionariusze: 36-Item Short-Form Health Survey (komponenta fizyczna oraz psychiczna) oraz Chronic Liver Disease Questionnaire HCV Version (wynik ogólny), dla których wyznaczono MICD (minimalna istotna klinicznie różnica, ang. *minimal important clinical difference*). Szczegóły dotyczące walidacji użytych narzędzi i MICD przedstawiono w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (Aneks F). Z badań opisujących jakość życia wyekstrahowano wartość początkową oraz kierunek zmiany (względem wartości początkowej) na koniec leczenia oraz 12 tyg. po zakończeniu terapii. Dane raportowano niezależnie od obecności marskości wątroby i historii wcześniejszego leczenia.

Według analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wyniki badania POLARIS-I wskazują, iż w 12 tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych we wszystkich ramionach oraz niezależnie od użytego kwestionariusza. Dodatkowo, w kwestionariuszu CLDQ-HCV zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych schematem SOF/VEL/VOX 12 tyg. w porównaniu do grupy placebo zarówno na koniec okresu leczenia, jak i po 12 tygodniach od zakończenia terapii, aczkolwiek obserwowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności klinicznej.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania analitycy odnaleźli jedno badanie spełniające kryteria do włączenia przeglądu wnioskodawcy Papaluca 2020. Jest to jednoramienne badanie retrospektywne oceniające skuteczność terapii

SOV/VEL/VOX u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym, możliwym wcześniejszym przeszczepem wątroby lub ciężkimi objawami pozawątrobowymi, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii z inhibitorami NS5A.

Wyniki dotyczące skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności wskazują na wysoką skuteczność schematu SOF/VEL/VOX (85–90%, w zależności od rodzaju analizy) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby, przy czym największą skuteczność odnotowano u pacjentów zakażonych genotypem 1a HCV (95–100%).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Zgłoszono ogółem 20 zdarzeń niepożądanych u 15 pacjentów. W trzech przypadkach zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności objęcia refundacją produktu leczniczego Vosevi (SOF/VEL/VOX) w ramach programu lekowego B.71 w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A względem obecnie dostępnych opcji terapeutycznych, tj. terapii SOF/VEL – produktem leczniczym Epclusa w skojarzeniu z rybawiryną. Jako technikę analityczną wykorzystano CMA. Mając na uwadze wskazany w AKL brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wybór techniki należy uznać za prawidłowy. Ponadto dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-konsekwencji.

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanej przez Wnioskodawcę CZN oraz instrumencie dzielenia ryzyka, a także cen realnych produktu leczniczego Epclusa terapia produktem leczniczym Vosevi (SOF/VEL/VOX

Ze względu na niepewność dotyczącą uwzględnionych w analizie wartości stosowanej po stronie komparatora dawki rybawiryny przeprowadzono obliczenia dla dawki rybawiryny oszacowanej przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ. Oszacowana średnia wartość dawki jest niższa niż uwzględnione w analizie Wnioskodawcy dawki. Wyniki analizy uwzględniającej oszacowaną przez analityków Agencji dawkę wskazują, że

Zdaniem Analityków agencji ten wariant analizy powinien stanowić wariant podstawowy, gdyż uwzględni rzeczywiste zużycie rybawiryny po stronie komparatora.

Do ograniczeń analizy Wnioskodawcy należy nieuwzględnienie w analizie podstawowej, a jedynie w analizie wrażliwości możliwości przerywania terapii. Na niepewność wyników wpływa także nieuwzględnienie leczenia ewentualnych zdarzeń niepożądanych oraz innej ceny rybawiryny. Zaletą przeprowadzonej analizy jest uwzględnienie przez Wnioskodawcę

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Ze względu na zbliżone efekty zdrowotne ocenianej interwencji i komparatora, co wykazano w AKL powyższe podejście jest równoważne z § 5 ust. 4 rozporządzenia.

Wnioskodawca w analizie nie obliczał UCZ dla zachodzących okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii SOF/VEL/VOX (preparat Vosevi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL/VOX ze środków publicznych w leczeniu WZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym założono, że SOF/VEL/VOX będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

W celu oszacowania liczebności populacji chorych z przewlekłym WZW C otrzymujących leczenie przeciwwirusowe za pomocą DAA w latach 2015–2019 wykorzystano dane dostępne w serwisie IKARPro

oraz z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu MAVIRET (przytoczono dane NFZ dotyczące liczby unikatowych numerów PESEL pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w programie B.71 w danym roku).

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie terapii lekiem Vosevi w populacji pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A związane będzie z:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Kluczowy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet miały przyjęte założenia dotyczące kosztów uwzględnionych produktów leczniczych.

Otrzymane wyniki obarczone są niepewnościami przede wszystkim w obszarach:

- rzeczywistej dawki rybawiryny (RBV) stosowanej po stronie komparatora SOF/VEL+RBV. Wnioskodawca określił na podstawie trzech badań średnią dawkę rybawiryny na poziomie 1 086 mg. Natomiast w oszacowaniu Agencji na podstawie danych NFZ wartość ta okazała się niższa (1 038,305 mg). Zdaniem Analityków Agencji wariant analizy oparty na wartości 1 038,305 mg powinien stanowić wariant podstawowy, gdyż uwzględni rzeczywiste zużycie RBV po stronie komparatora.
- liczebności populacji, która skorzysta z terapii lekiem Vosevi. Prognoza ekspertów odnosząca się do liczebności populacji docelowej, która mogłaby być leczona lekiem Vosevi, w przypadku ewentualnego objęcia refundacją tego leku, wskazuje w pierwszym roku ok. 255 pacjentów, a w drugim – od 230 do 235. Natomiast wnioskodawca określił potencjalną liczebność populacji docelowej na poziomie 135 i 96 pacjentów, odpowiednio w I i II roku ewentualnego objęcia refundacją SOF/VEL/VOX.

Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do przedstawienia możliwych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Zalecą przeprowadzonej analizy jest uwzględnienie przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano dwie opinie ekspercie.

W odniesieniu do treści uzgodnionego programu lekowego Agencja nie wnosi uwag do proponowanych zapisów

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono ogółem 7 rekomendacji, w tym: 3 rekomendacje pozytywne oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowe. Nie odnaleziono rekomendacji jednoznacznie negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na szczegółowe doprecyzowanie populacji, w której Vosevi ma być stosowany, jak również na doświadczenie lekarza w zakresie leczenia pWZW C oraz na koszty terapii w ramach programu lekowego, które nie powinny przekraczać kosztów leczenia schematem SOF/VEL.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Lp.	Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	Uwaga	Wyjaśnienie Agencji		
1	Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W związku z niespełnieniem powyższego wymagania, nie zostały spełnione również wymagania określone w § 5. ust. 9 pkt 1–3 Rozporządzenia.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	Uwaga	Wyjaśnienie Agencji		
		[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie podano kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii;

Analiza kliniczna:

- nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji;

Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
AASLD 2017	AASLD. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks as a Salvage Regimen in NS5A Inhibitor-Experienced Patients With Genotype 1-6 Infection: The Phase 3 POLARIS-1 Study. Dostęp: http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_29.htm (10.11.2017).
Belperio 2019	Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. (2019) Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. <i>J. Viral Hepat.</i>
Bourlière 2017	Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S, Bansal MB, Lédinghen V de, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, i in. (2017) Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376(22):2134–2146.
Bourlière 2018	Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, Hyland RH, Stamm LM, Zhang J, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Serfaty L, Thompson AJ, i in. (2018) Deferred treatment with sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 3(8):559–565.
Bwa 2019	Bwa AH, Nangia G, Win STS, Maung ST, Han KAW, Htar SS, Wine LY, Ko WW, Oo MP, Hlaing NKT, Palecki J, Loza BL, Win KM, Reddy R. (2019) Strategy and Efficacy of Generic and Pan-genotypic Sofosbuvir/Velpatasvir in Chronic Hepatitis C Virus: A Myanmar Experience. <i>J Clin Exp Hepatol</i> 9(3):283–293.
CADTH 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sofosbuvir is Indicated for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (CHC) Infection in Adult Patients With Compensated Liver Disease, Including Cirrhosis. <i>Common Drug Review</i> . Załącznik 5. 2014.
Chahine 2018	Chahine EB, Kelley D, Childs-Kean LM. (2018) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: A Pan-Genotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. <i>Ann Pharmacother</i> 52(4):352–363.
Childs-Kean 2019	Childs-Kean LM, Brumwell NA, Lodi EF. (2019) Profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. <i>Infect Drug Resist</i> 12:2259–2268.
ClinicalTrials.gov 2017a	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607735 (10.11.2017).
ClinicalTrials.gov 2017b	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02536313 (13.11.2017).
ClinicalTrials.gov 2017c	Safety and Efficacy of GS-9857 Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378935 (13.11.2017).
ClinicalTrials.gov 2017d	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378961 (13.11.2017).
ClinicalTrials.gov 2017e	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience (RESOLVE). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745535 .
ClinicalTrials.gov 2017f	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02300103 (14.12.2017).
ClinicalTrials.gov 2019	Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03118843 (26.4.2019).
Djambazow 2019	Djambazow S, Slavchev G, Encheva M, Mitova R, Vekov T. (2019) Comparative effectiveness of pan-genotypic therapies for the treatment of patients with hepatitis C virus infection in Bulgaria. <i>J Comp Eff Res.</i>
EASL 2016	High Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1 HCV Infection. <i>EASL</i> Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_08.htm (7.12.2017).

Badania pierwotne i wtórne	
EASL 2017	Sofosbuvir/Velpatasvir in Combination With Ribavirin for 24 Weeks Is Effective Retreatment for Patients Who Failed Prior NS5A-Containing DAA Regimens: Results of the Retreatment Study. Dostęp: http://www.natap.org/2016/EASL/EASL_11.htm (14.12.2017).
EASL 2019	Global Hepatitis Summit - Retreatment With Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks Is Safe and Effective for Patients Who Have Previously Received Sofosbuvir/Velpatasvir or Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. EASL Dostęp: http://www.natap.org/2018/HCV/061818_07.htm (26.4.2019).
EMA 2017	EMA. (2017) Vosevi - assessment report. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf .
Fathi 2017	Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. (2017) Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: a large-scale systematic review. <i>BMC Infect. Dis.</i> 17(1):722.
FDA 2017	FDA. (2017) Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s). Vosevi (sofosbuvir and valpatasvir and vosilaprevir). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209195orig1s000medr.pdf .
Gane 2016	Gane EJ, Kowdley KV, Pound D, Stedman CAM, Davis M, Etzkorn K, Gordon SC, Bernstein D, Everson G, Rodriguez-Torres M, Tsai N, Khalid O, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, i in. (2016) Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 3, 4, or 6 Infections in an Open-Label, Phase 2 Trial. <i>Gastroenterology</i> 151(5):902–909.
Gane 2017	Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN, Hinestrosa F, Dvory-Sobol H, Huang KC, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Thompson AJ, Sulkowski MS, i in. (2017) Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. <i>Hepatology</i> 66(4):1083–1089.
Gimeno-Ballester 2017	Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. (2017) Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> .
IQWIG 2017	IQWIG. (2017) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (chronische Hepatitis C) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A17-35_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf .
Izumi 2018	Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsuhashi H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, i in. (2018) Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. <i>Hepatology</i> 12(4):356–367.
Lawitz 2016	Lawitz E, Reau N, Hinestrosa F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, Younes Z, Herring R, Reddy KR, Tran T, Bennett M, Nahass R, Yang JC, Lu S, Dvory-Sobol H, i in. (2016) Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. <i>Gastroenterology</i> 151(5):893-901.e1.
Lawitz 2017a	Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Landaverde C, Gutierrez J. (2017) Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. <i>Hepatology</i> 65(6):1803–1809.
Lawitz 2017b	Lawitz E. TRILOGY-3 Study: SOF/VEL/VOX ± RBV in DAA-experienced patients - Phase II. Dostęp: http://www.hcv-trials.com/showStudy2.asp?Study=TRILOGY-3 (7.12.2017).
Li 2017	Li G, De Clercq E. (2017) Current therapy for chronic hepatitis C: The role of direct-acting antivirals. <i>Antiviral Res.</i> 142:83–122.
Llaneras 2019	Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, Conde I, Arencibia A, Arenas J, Gea F, Torras X, Luis Calleja J, Antonio Carrión J, Fernández I, María Morillas R, i in. (2019) Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. <i>J. Hepatol.</i> 71(4):666–672.
Martin 2017	Martin MT, Deming P. (2017) Closing the Gap: The Challenges of Treating Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection. <i>Pharmacotherapy</i> 37(6):735–747.
Mettikanont 2019	Mettikanont P, Bunchorntavakul C, Reddy KR. (2019) Systematic review: epidemiology and response to direct-acting antiviral therapy in genotype 6 chronic hepatitis C virus infection. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 49(5):492–505.

Badania pierwotne i wtórne	
NICE 2018	(2018) Single Technology Appraisal. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for treating chronic hepatitis C [ID1055]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta507/documents/committee-papers (13.3.2018).
Papaluca 2020	Papaluca T., Roberts S.K., Strasser S.I., 2020. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for HCV NS5A-inhibitor experienced patients with difficult to cure characteristics. Accepted manuscript. Clinical Infectious Diseases, September 2020, ciaa1318 [DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1318]
Pearlman 2019	Pearlman B, Perrys M, Hinds A. (2019) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. Am. J. Gastroenterol.
Perez 2019	Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Lara-Pérez MM, García-Bujalance S, Aldámiz-Echevarría T, Vera-Méndez FJ, Pineda JA, Casado M, Pascasio JM, Salmerón J, Alados-Arboledas JC, Poyato A, Téllez F, i in. (2019) High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. J. Hepatol. 71(5):876–888.
Ruane 2019	Ruane P, Strasser SI, Gane EJ, Hyland RH, Shao J, Dvory-Sobol H, Tran T, Stamm LM, Brainard DM, Nyberg L, Shafran S. (2019) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for patients with HCV who previously received a Sofosbuvir/Velpatasvir-containing regimen: Results from a retreatment study. J. Viral Hepat.
Sarrazin 2018	Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, Reddy KR, Kowdley KV, Roberts SK, Dvory-Sobol H, Svarovskia E, Martin R, Camus G, Doehle BP, Stamm LM, Hyland RH, Brainard DM, Mo H, i in. (2018) No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. J. Hepatol. 69(6):1221–1230.
Spiegel 2005	Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. (2005) Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. Hepatology 41(4):790–800.
Wilson 2019	Wilson E, Covert E, Hoffmann J, Comstock E, Emmanuel B, Tang L, Husson J, Chua J, Price A, Mathur P, Rosenthal E, Kattakuzhy S, Masur H, Kottlil S. (2019) A pilot study of safety and efficacy of HCV retreatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with or without HIV (RESOLVE STUDY). J. Hepatol. 71(3):498–504.
Younossi 2012	Younossi Z. The Chronic Liver Disease Questionnaire- Hepatitis C (CLDQ-HCV): A Sensitive and Valid Health Related Quality of Life Instrument. AASLD LiverLearning; 11 listopad 2012; AASLD LiverLearning,.
Younossi 2016	Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. (2016) Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in Clinical Trials of Patients with Chronic Hepatitis C. Value Health 19(5):544–551.
Younossi 2017	Younossi ZM, Stepanova M, Gordon S, Zeuzem S, Mann MP, Jacobson I, Bourliere M, Cooper C, Flamm S, Reddy KR, Kowdley K, Younossi I, Hunt S. (2017) Patient-Reported Outcomes Following Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Velpatasvir, With or Without Voxilaprevir. Clin. Gastroenterol. Hepatol.
Younossi 2019	Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, Schiff E, Tran T, Younossi I, Racila A. (2019) Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. Liver Int. 39(1):54–59.

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AASLD/IDSA 2019	HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C; Updated: November 6, 2019, na: https://www.hcvguidelines.org/treatment-experienced
DVA 2018	Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center and the HIV, Hepatitis, and Related Conditions Program in the Office of Specialty Care Services; Updated: August 27, 2018, na: https://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2018-08-27.pdf
EASL 2020	EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, August 18, 2020, na: https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2820%2930548-1
GESA 2020	Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (June 2020), na: https://www.hepatitis.va.gov/hcv/treatment/hcv-treatment-considerations.asp
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, 2018. Sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance Published: 21 February 2018 (Źródło: www.nice.org.uk/guidance/ta507 ; dostęp: 2.10.2020)

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PGE 2020	Halota W., Flisiak R., Juszczyk J., Małkowski P., Pawłowska M., Simon K., Tomasiewicz K., Recommendations of the Polish Group of Experts for HCV for the treatment of hepatitis C in 2020, Clin Exp HEPATOL 2020; 6, 3: 163–169
WHO 2018	Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection, Updated version: July 2018, na: https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/

Pozostałe publikacje	
AE Eplusa 2017	Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Eplusa (sofosbuwir + welpataswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) (u chorych zakażonych HCV o genotypie 1). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/153/AW/153_AW_OT_4331_3_EPCLUSA_GT1_CUA_2017_12.21.pdf (26.10.2020)
AWA OT.4331.4.2017	AWA OT.4331.4.2017 pt.: „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eplusa (sofosbuwir/welpataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 2, 3, 4, 5 lub 6 HCV” Analiza weryfikacyjna. Warszawa, 21 grudnia 2017 r.
Bura 2012	Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, Bura A, Czajka A, Hryckiewicz K, Bereszyńska I, Mozer-Lisewska I. (2012) Results of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C: experience of Poznan centre. Postepy Hig Med Dosw (Online) 66:339–347.
ChPL Vosevi	Charakterystyka Produktu Leczniczego VOSEVI (26 lipca 2017)
Flisiak 2020	Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Kłapaczyński J, Tudrujek-Zdunek M, Sitko M, Mazur W, Janczewska E, Pabjan P, Dybowska D, Buczyńska I, Czauż-Andrzejuk A, Belica-Wdowik T, Berak H, i in. (2020) Changes of patient profile, treatment effectiveness and safety during 4 years access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. Polish Archives of Internal Medicine.
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci 13(1):191–200.
Inglot 2007	Inglot M., Szyczak A., 2017. Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładysz A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007, za: AWA OT.4331.4.2017.
PGE 2019 / Halota 2019	Halota W, Flisiak R, Juszczyk J i wsp. 2019. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. Zakażenia XXI wieku. 2019;2(2):61–69. DOI: 10.31350/zakazenia/2019/2/Z2019014
Przetarg 1	Dostawa produktów leczniczych, produktów leczniczych z Programów Lekowych i wyrobów medycznych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.91.2019.LS). Dostęp: https://k2.su.krakow.pl/dostawa-produktow-leczniczych-produktow-leczniczych-z-programow-lekowych-i-wyrobow-medycznych-do-apteki-szpitala-uniwersyteckiego-w-krakowie-dfp-271-91-2019-ls .
Przetarg 2	Przetarg: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. ZP-19-093UN LEKI 41. Dostęp: https://platformazakupowa.pl/transakcja/255112 .
Przetarg 3	Przetarg: Zespół Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu Oddział: Zamówienia Publiczne. Sukcesywne dostawy produktów leczniczych. Dostęp: https://platformazakupowa.pl/transakcja/243902 .
Przetarg 4	Przetarg: Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu. W.Sz.Z: TZ-280-39/19 dostawa leków do realizacji programów WZW. Dostęp: https://platformazakupowa.pl/transakcja/212989 .
Szczeklik 2019	Juszczyk J., Mrukowicz J., 2019. Przewlekłe WZW typu C. w: Szczeklik, 2019. Interna. [Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.3 . (21.09.2020)]
Władysiuk 2016	Władysiuk M, Miazga P, Bebrysz M, Plisko R. (2016) Hepatitis C. Real world effectiveness of HCV treatment in Poland. ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria.

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], „Vosevi w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1–6 leczonych uprzednio preparatami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym”, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 12.02.2020;
- Zał. 2. [REDACTED], „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”, Analiza efektywności klinicznej, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 12.02.2020;
- Zał. 3. [REDACTED], „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”, Analiza ekonomiczna, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, 12.02.2020;
- Zał. 4. [REDACTED], „Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych HCV o genotypach 1–6 po niepowodzeniu terapii NS5A”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, 12.02.2020;
- Zał. 5. [REDACTED], odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 09.10.2020 r.