



Rekomendacja nr 81/2020

z dnia 13 listopada 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 i wydawanie bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, wspólnej dla wszystkich terapii przewlekłego WZW C możliwych do zastosowania po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu ww. warunków.

Terapia SOF/VEL/VOX jest opcją w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C, zakażonych genotypami 1-6 HCV, po niepowodzeniu terapią opartą na inhibitorach NS5A. Aktualnie u tych pacjentów stosuje się terapię opartą przede wszystkim na podawaniu schematu sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL) w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Zastosowanie u tych pacjentów schematu SOF/VEL/VOX pozwala na wyeliminowanie z leczenia RBV i skrócenie długości trwania terapii z 24 do 12 tygodni.

Ze względu na brak badań zawierających porównanie bezpośrednio SOF/VEL/VOX 12 tyg. vs. SOF/VEL+RBV 24 tyg. w ramach analizy skuteczności przedstawiono porównania pośrednie bez dostosowania dla badań eksperymentalnych oraz dla danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, odnoszące się do leczenia z użyciem schematów SOF/VEL/VOX względem



SOF/VEL+RBV. Stwierdzono, że w porównaniu pośrednim wyników z aktywnych ramion badań eksperymentalnych prawdopodobieństwo uzyskania SVR12 (odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną po 12 tygodniach leczenia) w grupie leczonej SOF/VEL/VOX było numerycznie wyższe niż u pacjentów leczonych aktualnie dostępnym 24-tygodniowym schematem SOF/VEL+RBV (96% vs 94%). Prawdopodobieństwo SVR12 w trakcie stosowania schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej było nieznacznie niższe niż w ramach badań eksperymentalnych, lecz również przekraczało 90%.

W badaniu RCT POLARIS-I (SOF/VEL/VOX vs. placebo) 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). Ponadto stwierdzono, iż w 12 tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych.

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.

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanej przez wnioskodawcę CZN oraz [REDAKTOWANE], a także cen realnych produktu leczniczego Eplusa, terapia produktem leczniczym Vosevi (SOF/VEL/VOX) jest [REDAKTOWANE]

Pod uwagę wzięto także rekomendacje refundacyjne w innych krajach. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym: 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2017, ZiN 2018, Gemeinsamer Bundesausschuss 2018) oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2018, SMC 2018, AWMSG 2017, CADTH 2018). 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.

Podsumowując, objęcie refundacją produktu leczniczego Vosevi w ramach wspólnej grupy limitowej z innymi terapiami przewlekłego WZW C możliwymi do zastosowania po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A udostępniłoby pacjentom kolejną skuteczną opcję terapeutyczną oraz stanowiłoby mechanizm wiążący koszt ponoszony przez płatnika publicznego z ewolucją cen opcji znajdujących się aktualnie w ramach systemu refundacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir), tabletki powlekane, 400 mg + 100 mg + 100 mg, 28 tabletek, EAN: 05391507143303, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

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 choroba charakteryzująca się obecnością zmian martwiczo-zapalnych wątroby – 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.

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 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.

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.

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 przewlekłe zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie. Z tych pacjentów u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinie 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 (trwała odpowiedź wirusologiczna, ang. *sustained virological response*) 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 pegylowanym 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*).

Alternatywna technologia medyczna

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: Eplusa (SOF/VEL) w ramach programu lekowego B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”, stosowana u tych pacjentów w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) przez 24 tygodnie.

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 (lek Epclusa) +RBV oraz 2) GLE/PIB (lek Maviret). Wg ChPL Maviret produkt ten nie jest zalecany w powtórnym leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej narażeni na działanie inhibitorów NS3/4A i (lub) NS5A.

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.

Dane sprawozdawcze NFZ wskazują, iż w 2019 r. schemat SOF/VEL+RBV stosowano u 84% ze 115 pacjentów wymagających reterapii po uprzednim niepowodzeniu leczenia inhibitorami NS5A w ramach programu lekowego B.71.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vosevi zawiera substancje czynne sofosbuwir, welpataswir oraz woksylaprewir.

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, 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 niekowalencyjny, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci 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. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania 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. W ramach analizy skuteczności przedstawiono porównania pośrednie bez dostosowania oraz dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia z użyciem schematów SOF/VEL/VOX względem SOF/VEL+RBV.

Podstawowym ocenianym punktem końcowym w zakresie skuteczności terapii jest SVR12, czyli odsetek uczestników z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (RNA HCV w surowicy na poziomie <15 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia. Jest to zastępczy punkt końcowy, który interpretowany jest jako eradykacja wirusa z organizmu pacjenta. W praktyce klinicznej uzyskanie SVR w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia, potwierdzone testami o wysokiej czułości na poziomie 15 IU/ml, interpretowane jest jako trwałe wyleczenie.

Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniach włączonych w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. 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.

Skuteczność

Badania eksperymentalne – wyniki porównania pośredniego bez dostosowania

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,
- SOF/VEL+RBV (n = 2): Gane 2017, Izumi 2018; łącznie 120 pacjentów.

W odniesieniu do 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 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 bez dostosowania

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,
- 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.

POLARIS I – 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*). 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.

W 12 tygodniu po zakończeniu przyjmowania ocenianej interwencji (FU12) odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych (BL, ang. *base line*) 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 (MICD= 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 (MICD= 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 (MICD= 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).

Bezpieczeństwo

Badania eksperymentalne – wyniki porównania pośredniego bez dostosowania

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.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) ogółem wśród pacjentów wcześniej leczonych DAA (w tym inhibitorami NS5A) wynosiło 70% dla terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. i było niższe w porównaniu do komparatora (82%).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich AE 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 – wyniki porównania pośredniego bez dostosowania

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. Trzy badania (Belperio 2019, Llaneras 2019, Pearlman 2019) dotyczyły SOF/VEL/VOX, natomiast jedno 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 AE 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 AE 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%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Vosevi)

Działania niepożądane wymienione w ChPL:

- bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, biegunka, nudności;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból w jamie brzusznej, zmniejszenie apetytu, wymioty, ból mięśni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): wysypka, skurcze mięśni.

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 URPL, 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.

Ograniczenia

Wnioskowanie o skuteczności ocenianych terapii zostało przeprowadzone w oparciu o odsetek osób uzyskujących SVR12, który ma charakter zastępczego punktu końcowego.

Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności interwencji z komparatorem. Nie było także możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Tym samym wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych schematów terapeutycznych pochodziła z badań nierandomizowanych o ograniczonej wiarygodności.

W populacji pacjentów z genotypami wirusa (GT4 oraz GT 5 i 6) nie odnaleziono danych dla komparatorów, co uniemożliwiało uwzględnienie ich w przeprowadzonej analizie.

Porównanie pośrednie wśród pacjentów zakażonych GT2 HCV przeprowadzono w oparciu o dane zebrane dla niewielkiej grupy chorych, w związku z tym wyniki analizy w tej subpopulacji mogą być obarczone zwiększoną niepewnością.

Należy mieć na uwadze, iż większość badań dla SOF/VEL/VOX prowadzona była w populacji amerykańskiej, w której dominuje subgenotyp GT1a HCV, w Polsce natomiast dominuje subgenotyp GT1b HCV.

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.

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.

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 wymienionymi wyżej koinfekcjami.

W badaniu Bwa 2019 odnaleziono kryterium włączenia „pacjenci z koinfekcją HBV, HIV lub HCC lub pacjenci, których nie było stać na opłacenie genotypowania”. W badaniu Ruane 2019 odnaleziono kryterium włączenia „pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV (bez ograniczenia genotypu), z lub bez wyrównanej marskości wątroby”.

W randomizowanych badaniach Izumi 2018 i TRILOGY III nie zastosowano zaślepienia (badania otwarte).

Badania dotyczące ocenianej interwencji finansowane były przez podmiot odpowiedzialny.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 × 49 008 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz kosztów konsekwencji. W CMA przyjęto horyzont czasowy równy czasowi trwania terapii, zaś w analizie konsekwencji kosztów horyzont roczny. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (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. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie zastosowano dyskontowania.

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.

W analizie podstawowej zastosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora jest

W analizie kosztów-konsekwencji

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,

Ograniczenia

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 wariantcie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani z powodu innych przyczyn. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.

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 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 Epclusa 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.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczenie analizy dotyczące niepewności co do uwzględnionych w modelu dawek rybawiryny przeprowadzono 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

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

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem 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.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2021. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ).

W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. 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)”.

Wielkość populacji stosującej Vosevi 12 tyg. w scenariuszu nowym oszacowano na 101 w roku 2021 i 96 w 2022.

Ograniczenia

Ze względu na fakt, że dane NFZ wskazują na wyższą liczbę pacjentów przyjmujących reterapię, sprzedaż leku może być wyższa niż założył wnioskodawca.

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 oraz liczebności populacji, która skorzysta z terapii lekiem Vosevi.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na ograniczenie analizy dotyczące niepewności co do uwzględnionych w modelu dawek rybawiryny (RBV) oraz liczebności populacji docelowej przeprowadzono dodatkowe obliczenia:

- 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 SOF/VEL+ RBV. Oszacowana średnia wartość dawki okazała się niższa niż przyjęta dawka przez Wnioskodawcę zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości.
- 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, a następnie zaokrąglając wynik w górę.

Wydatki oszacowane z uwzględnieniem rzeczywistej dawki RBV wyniosą w scenariuszu nowym:

[Redacted content]

Wydatki oszacowane z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej na podstawie oszacowania ekspertów wyniosą w scenariuszu nowym:

[Redacted content]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, w tym: 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2017, ZiN 2018, Gemeinsamer Bundesausschuss 2018) oraz 4 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2018, SMC 2018, AWMSG 2017, CADTH 2018). 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.

[REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 czerwca 2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.148.2020.15.MN, data wpływu do AOTMiT 25.06.2020), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie oceny leku Vosevi (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”
2. Raport nr WS.4331.3.2020 pn. „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”.