



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zmiany w opisie programu lekowego B.71
Rozszerzenie populacji o pacjentów poniżej 18 r.ż.

raport nr OT.422.0.77.2024

Data ukończenia: 7 lutego 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GILEAD SCIENCES POLAND Sp. z o.o., AbbVie sp. z o.o)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 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., AbbVie 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 2022 r., poz. 902) 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

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
Agencja / AOTMiT/ AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DAA	direct-acting antivirals
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying drugs)
DMT	terapię modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying therapies)
EAN	European Academy of Neurology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GLE	glekaprewir
HCV	hepatitis C virus
HET/HETA	wysoko efektywne terapie
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LDV	ledipaswir
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
PGE	Polska Grupa Ekspertów
PIB	pibrentaswir
PL	program lekowy
PTH	Polskie Towarzystwo Hepatologiczne
RR	ryzyko względne
SOF	sofosbuwir
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b 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
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).
WHO	World Health Organization
VEL	welpataswir
VOX	woksylaprewir

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Proponowane przez MZ zmiany zapisów PL B.71	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Opis problemu zdrowotnego	7
3.2. Liczebność populacji	9
3.2.1. Liczba pacjentów w przedziale wiekowym 0-18 leczona w ramach PL B.71	9
3.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów	9
4. Charakterystyka dostępnych produktów leczniczych w ramach programu B.71	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje kliniczne	15
7. Wskazanie dowodów naukowych	16
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	16
7.2. Opis badań włączonych do analizy	16
8. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów	21
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
8.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ.....	21
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	23
10. Kluczowe informacje i wnioski	24
11. Źródła.....	26
12. Załączniki.....	27
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
12.2. Zestawienie zmian w PL B.71	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

21.11.2024 r.
PLR2.4504.776.2024.ZL

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

- przygotowanie materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w ramach programu lekowego. B. 71 (Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) oraz wydanie opinii Prezesa Agencji w zakresie proponowanych zmian programu lekowego. Zlecenie zawiera prośbę o szczególną analizę zmiany dotyczącej rozszerzenia populacji pacjentów leczonych w programie o pacjentów poniżej 18 r.ż.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Maviret (glekaprewir + pibrentaswir)
- Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir),
- Eplclusa (sofosbuwir + welpataswir),
- Vosevi (sofosbuwir + welpataswir + woksyleprewir)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 21.11.2024 r. znak PLR2.4504.776.2024.ZL, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie obejmujące ocenę zasadności zmian w programie lekowym B. 71 „Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10:B18.2)”.

Zgodnie z treścią ww. pisma, przygotowane materiały analityczne AOTMiT powinny w szczególności obejmować analizę zmian dotyczących rozszerzenia populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71 o pacjentów poniżej 18 r.ż.

2.2. Proponowane przez MZ zmiany zapisów PL B.71

Proponowane zmiany obejmują włączenie populacji pediatrycznej (0-18) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C do leczenia terapiami bezinterferonowymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.71. Dodatkowo zaproponowane zmiany obejmują:

- dodanie badania diagnostycznego wykonywanego przy kwalifikacji: oznaczenie HCV RNA metodą jakościową;
- usunięcie badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji: oznaczenie albuminy, bilirubiny, protrombiny;
- usunięcie badań diagnostycznych wykonywanych podczas monitorowania leczenia: oznaczenie bilirubiny.

Mając powyższe na uwadze **kluczowa zmiana w ww. programie lekowym dotyczy włączenia populacji pediatrycznej (0-18)** z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C do leczenia terapiami bezinterferonowymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.71.

Ponadto zmiany w obrębie badań diagnostycznych będą obejmowały populację pediatryczną jak i pacjentów dorosłych. Dodatkowo oznaczenie HCV RNA metodą jakościową jest dostępne w ramach aktualnego programu lekowego B.71. Opis programu lekowego dopuszcza wykonanie takiego badania na etapie monitorowania leczenia po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.

Szczegółowe zestawienie ww. zmian z treścią obecnie funkcjonującego PL B.71 przedstawiono w załączniku 12.2 niniejszego raportu.

3. Problem zdrowotny

3.1. Opis problemu zdrowotnego

Definicja

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B 18.2) jest spowodowane długotrwałym zakażeniem wirusem HCV (hepatitis C virus). Choroba ta charakteryzuje się obecnością RNA HCV w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej przez ponad 6 miesięcy u osób z objawami choroby wątroby lub pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia, prowadząc do zmian martwiczo-zapalnych w wątrobie.

[Źródło: Analiza weryfikacyjna, Nr: WS.4331.3.2020]

Obraz kliniczny

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 1. 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: Analiza weryfikacyjna, Nr: WS.4331.3.2020]

Tabela 2. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a

Stopień zwłóknienia	Punkty
Brak oznak zwłóknienia	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: Analiza weryfikacyjna, Nr: WS.4331.3.2020]

Epidemiologia

Skupiając się na populacji pediatrycznej, według dostępnych danych epidemiologicznych w Polsce żyje ok. 157 000 chorych na WZW C, z czego 3500 to dzieci i młodzież. Odpowiada to zapadalności 0,05% (Schmelzer 2020). Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości WZW C w populacji dzieci i młodzieży w wieku 0-18 lat w Polsce, zgodnie ze stanem na 2018 r. oraz uwzględnieniem przynależności do poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Dane epidemiologiczne, dotyczące WZW C w populacji chorych w wieku 0-18 lat w Polsce w 2018 roku

Grupa wiekowa	Odsetek chorych na WZW C (95%CI)	Liczba chorych na WZW C (95%CI)
0 – 2 lata	0,02% (0,01–0,02)	170 (130–210)
3 – 6 lat	0,02% (0,01–0,02)	280 (210–340)
7 – 11 lat	0,03% (0,02–0,04)	610 (450–750)
12 – 18 lat	0,10% (0,07–0,12)	2400 (1800–2900)
Łącznie	0,05% (0,04–0,06)	3500 (2600–4200)

Leczenie

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.

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: Analiza weryfikacyjna, Nr: WS.4331.3.2020]

Tabela 4. Przeciwwirusowe schematy w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci (w wieku > 3 lat) i młodzieży oraz dostępne preparaty.

Produkt	Formuła	Rekomendacja
Glecaprevir/Pibrentasvir	tabletki 100mg/40mg, saszetki 50/20mg	EMA i US FDA > 3 r.ż.
Sofosbuvir/Velpatasvir	tabletki 400mg/100mg, 200mg/50mg, saszetki 200mg/50mg, 150mg/37,5mg	EMA i US FDA > 3 r.ż.
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	tabletki 400mg/100mg/100mg	EMA > 12 r.ż.
Sofosbuvir/Ledipasvir	tabletki 400mg/90mg, 200mg/45mg	EMA i US FDA > 3 r.ż.

Tabela 5. Dawkowanie różnych schematów w zależności od masy ciała.

Produkt	Dawka
Glecaprevir/Pibrentasvir	≥45kg lub 12-17 lat: 300mg/120mg/dobę 30kg-<45kg: 250mg/100mg/dobę 20kg-<30kg: 200mg/80mg/dobę 12kg-<20kg: 150mg/60mg/dobę
Sofosbuvir/Velpatasvir	≥30kg: 400mg/100mg/dobę 17kg-<30kg: 250mg/50mg/dobę <17kg: 150mg/37,5mg/dobę
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	≥30kg(12lat):400mg/100mg/100mg/dobę
Sofosbuvir/Ledipasvir	≥35kg: 400mg/90mg/dobę 17kg-<35kg:200mg/45mg/dobę <17kg:150mg/33,75mg/dobę

Źródło: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings, (ESPGHAN 2024)

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Liczba pacjentów w przedziale wiekowym 0-18 leczona w ramach PL B.71

Leczenie przewlekłego WZW typu C w Polsce prowadzone jest w oparciu o obowiązujący program lekowy B.71. Podstawowym kryterium kwalifikacji do programu jest ukończony 18. rok życia, co powoduje, że dzieci nie mają dostępu do refundowanego leczenia przy użyciu terapii bezinterferonowej.

Zgodnie z informacją zawartą w analizie wpływu na budżet „Sofosbuvir/welpataswir (Epclusa) w leczeniu dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C” przygotowanej na zlecenie ABM (dalej: analiza ABM) wszyscy zdiagnozowani pacjenci pediatryczni, których rodzice wyrażają chęć terapii u dziecka, od 2019 roku mają dostęp do nowoczesnych terapii, które prowadzone są w ramach:

- badań klinicznych niekomercyjnych i komercyjnych (m. in: badanie POLAC, PANDAA-PED);
- programów prowadzonych w oparciu o charytatywny dostęp do leku (ang. free of charge, FOC) zapewniony przez producentów leków (darowizny, zakup za 1 zł – aktualnie dostępne);

Bazując na oszacowaniach przyjętych w analizie ABM populacja poniżej 18 r.ż. kwalifikująca się do proponowanego w zleceniu MZ programu lekowego B.71 wyniesie od 59 do 71 pacjentów.

3.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do 6 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano dwie opinie, jednak z przyczyn formalnych nie mogły zostać wykorzystane w opracowaniu.

4. Charakterystyka dostępnych produktów leczniczych w ramach programu B.71

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 01.01.2025 r. w ramach programu lekowego B.71 dostępne są następujące terapie: Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir), Epclusa (sofosbuwir + welpataswir), Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) i Vosevi (sofosbuwir + welpataswir + woksyleprewir) stosowane w populacji osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C).

Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Harvoni

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Harvoni 90 mg/400 mg tabletki powlekane Harvoni 45 mg/200 mg tabletki powlekane
Kod ATC	J05AP51 Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	Ledipaswir/ sofosbuwir
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Harvoni jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych.
Dawkowanie	<u>Dzieci o masie ciała ≥ 35 kg:</u> Zaleca się podawanie jednej tabletki 90 mg/400 mg raz na dobę lub dwóch tabletek 45 mg/200 mg raz na dobę. <u>Dzieci o masie ciała od 17 kg do < 35 kg:</u> Zaleca się podawanie jednej tabletki 45 mg/200 mg raz na dobę. <u>Dzieci o masie ciała < 17 kg:</u> Nie zaleca się podawania tabletek powlekanych. Zamiast tego, należy zastosować Harvoni w postaci granulatu. Dawkowanie granulatu dla dzieci poniżej 17 kg jest następujące: jedna saszetka granulatu 33,75 mg/150 mg raz na dobę. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Harvoni u dzieci w wieku < 3 lat. Dane nie są dostępne.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji RNA i formowania wirionów HCV. Biochemiczne potwierdzenie zahamowania NS5A przez ledipaswir nie jest aktualnie możliwe, ponieważ NS5A nie ma funkcji enzymatycznej. Badania in vitro selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że ledipaswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania. Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

Źródło: ChPL Harvoni

Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Epclusa

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Epclusa 400 mg/100 mg tabletki powlekane Epclusa 200 mg/50 mg tabletki powlekane
Kod ATC	J05AP55 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	Sofosbuwir/ welpataswir
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 3 lat i starszych.
Dawkowanie	<u>Dzieci o masie ciała ≥ 30 kg:</u> Zaleca się podawanie jednej tabletki 400 mg/100 mg raz na dobę lub dwóch tabletek 200 mg/50 mg raz na dobę. <u>Dzieci o masie ciała od 17 kg do < 30 kg:</u> Zaleca się podawanie jednej tabletki 200 mg/50 mg raz na dobę. <u>Dzieci o masie ciała < 17 kg:</u> Należy odnieść się do Charakterystyki Produktu Leczniczego Epclusa 200 mg/50 mg lub 150 mg/37,5 mg granulatu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Epclusa u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.
Droga podania	doustna

Mechanizm działania	<p>Sofosbuvir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuvir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega 55 metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trójfosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może zostać przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuviru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA ani inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.</p> <p>Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie zarówno dla replikacji RNA, jak i tworzenia wirionów HCV. Badania in vitro selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że welpataswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania.</p>
----------------------------	--

Źródło: ChPL Eplusa

Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Maviret

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Maviret 100 mg/40 mg tabletki powlekane
Kod ATC	J05AP57 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	Glekaprewir/ pibrentaswir
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Maviret jest wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat i starszych.
Dawkowanie	<p>Dzieci w wieku 12 lat i starsze lub o masie ciała co najmniej 45 kg. Zalecana dawka to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę z jedzeniem.</p> <p>Dzieci w wieku od 3 do poniżej 12 lat i o masie ciała od 12 kg do mniej niż 45 kg</p> <p>Maviret jest dostępny w postaci granulatu powlekanego w saszetkach (50 mg+20 mg). Dawkowanie jest zależne od masy ciała ≥ 12 do < 20 kg (3 saszetki: 150 mg + 60 mg), ≥ 20 do < 30 kg (4 saszetki: 200 mg + 80 mg), ≥ 30 do < 45 kg (5 saszetek: 250 mg + 100 mg).</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 12 kg i nie są dostępne żadne dane.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	<p>Produkt Maviret jest lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym dwie pangenotypowe substancje działające bezpośrednio na wirusa: glekaprewir (inhibitor proteazy NS3/4A) i pibrentaswir (inhibitor NS5A), skierowane przeciw HCV na wielu etapach cyklu replikacyjnego wirusa.</p> <p>Glekaprewir Glekaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV, która jest niezbędna do rozszczepienia proteolitycznego poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa.</p> <p>Pibrentaswir Pibrentaswir jest pangenotypowym inhibitorem białka NS5A HCV, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusowego RNA i tworzenia się wirionów. Mechanizm działania pibrentaswiru scharakteryzowano na podstawie aktywności przeciwwirusowej w hodowli komórkowej oraz badań mapowania oporności na leki.</p>

Źródło: ChPL Eplusa

Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Vosevi

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg tabletki powlekane Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg tabletki powlekane
Kod ATC	J05AP56 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego; leki działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	Sofosbuvir/ welpataswir
Wskazanie rejestracyjne	Zalecana dawka produktu Vosevi u pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 30 kg to jedna tabletką zawierająca 400 mg/100 mg/100 mg lub dwie tabletki zawierające 200 mg/50 mg/50 mg. Produkt Vosevi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 30 kg.
Dawkowanie	Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vosevi u dzieci w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała poniżej 30 kg. Dane nie są dostępne.
Droga podania	doustna

Mechanizm działania	<p>Sofosbuvir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która jest konieczna do replikacji wirusa. Sofosbuvir 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.</p> <p>Welpataswir to pangenotypowy inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV, które jest konieczne do replikacji wirusa.</p> <p>Woksylaprewir jest pangenotypowym inhibitorem proteazy NS3/4A HCV. Woksylaprewir działa jako niekowalenty, odwracalny inhibitor proteazy NS3/4A</p>
----------------------------	--

Źródło: ChPL Vosevi

Ocenę zasadności proponowanych zmian rozpoczęto od analizy charakterystyk produktów leczniczych (ChPL) leków dostępnych w programie B.71. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 01.01.2025 r. w ramach programu lekowego B.71 dostępne są następujące terapie: Harvoni (sofosbuvir + ledipaswir), Epclusa (sofosbuvir + welpataswir), Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) i Vosevi (sofosbuvir + welpataswir + woksyleprewir) stosowane w populacji osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C). Analiza ChPL wymienionych leków wskazuje, że aktualnie wskazania rejestracyjne obejmują leczenie pWZW C u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych w przypadku Harvoni, Epclusa i Maviret. Dla produktu leczniczego Vosevi wskazania do stosowania obejmują dzieci w wieku 12 lat i starsze. W celu oceny możliwości zastosowania leków w populacji pediatrycznej, dokonano analizy ChPL pod kątem minimalnej masy ciała pacjentów. Zgodnie z ChPL, Vosevi jest wskazany do stosowania u pacjentów o masie ciała co najmniej 30 kg. Harvoni i Epclusa można stosować u dzieci od 3 lat, jednak nie podano dolnej granicznej masy ciała. Dla leku Maviret minimalna masa ciała wynosi 12 kg.

Produkty lecznicze Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi pierwotnie zostały zarejestrowane „do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych”. Rozszerzenie o wskazania pediatryczne następowało stopniowo.

Maviret:

- 13 marca 2019 r. wskazania rozszerzono o młodzież w wieku od 12 do <18 lat (Procedure No. EMEA/H/C/004430/II/0012; [Maviret, INN-glecaprevir, pibrentasvir](#))
- 23 marca 2022 r. wskazania ponownie rozszerzono, tym razem na dzieci w wieku 3 lat i starszych (Procedure No. EMEA/H/C/004430/R/0048).

Epclusa:

- 26 sierpnia 2020 r. wskazania rozszerzono o pacjentów w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 17 kg (Procedure No. EMEA/H/C/004210/X/0043/G; [Epclusa, INN-sofosbuvir/welpatasvir](#)).
- 10 stycznia 2022 r. nastąpiło kolejne rozszerzenie wskazań, obejmujące pacjentów w wieku 3 lat i starszych (Procedure No. EMEA/H/C/004210/X/0056/G; [Epclusa, INN-sofosbuvir/welpatasvir](#)).

Harvoni:

- 24 lipca 2017 r. wskazania rozszerzono o młodzież w wieku od 12 do < 18 lat (Procedure No. EMEA/H/C/3850/II/39; [Harvoni, INN-ledipasvir, sofosbuvir](#)).
- 7 lipca 2020 r. wskazania rozszerzono na dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych (Procedure No. EMEA/H/C/003850/X/0081/G; [Harvoni, INN-ledipasvir/sofosbuvir](#)).

Vosevi:

20 września 2021 r. wskazania rozszerzono o pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 30 kg (Procedure No. EMEA/H/C/004350/X/0045/G; [Vosevi X-45-G EPAR AR](#)).

Dodatkowo, 29 czerwca 2023 r. podmiot odpowiedzialny (Gilead) przedłożył kompletne badanie pediatryczne (GS-US-334-1113: A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials) do EMA. Oceniany przez EMA rejestr GS-US-334-1113 obejmował stosowanie leków Sovaldi (sofosbuvir), Harvoni (ledipaswir/sofosbuvir), Epclusa (sofosbuvir/welpataswir) i Vosevi

(sofosbuwir/welpataswir/woksyleprewir) w populacji 3-18 lat z zakażeniem HCV (genotyp 1 (66%), genotyp 3 (20,7%) i innymi genotypy). Zgodnie z art. 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006. 14 września 2023 r. EMA (Procedure no: EMEA/H/C/004210/P46/014) oceniła wpływ leków na wzrost i rozwój dzieci, w tym na wagę, BMI, wzrost i dojrzewanie płciowe. Nie zaobserwowano długoterminowych negatywnych skutków leczenia. U wszystkich uczestników, którzy osiągnęli SVR w badaniu macierzystym, SVR utrzymywało się podczas badania obserwacyjnego (GS-US-334-1113). EMA nie zaleciła zmian w rejestracji leków ([EMEA/H/C/004210/P46/014](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/P46/014)).

W przypadku pozostałych zmian odnoszących się do badań diagnostycznych, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL w badaniach rejestracyjnych do oznaczania HCV RNA stosowano jedynie metody ilościowe. W ChPL Maviret, Vosevi zwiększone stężenie bilirubiny w laboratoryjnym badaniu czynności wątroby było raportowane jako częste działanie niepożądane. Brak informacji o monitorowaniu poziomu albuminy. We wszystkich dokumentach ChPL wskazano na konieczność monitorowania wskaźnika INR u pacjentów leczonych inhibitorami witaminy K.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do 6 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano dwie opinie, jednak z przyczyn formalnych nie mogły zostać wykorzystane w opracowaniu.

6. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - PTH (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne) <http://www.pasl.pl/>
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European - EASL (The European Association for the Study of the Liver) <https://easl.eu/>
 - AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases) <https://www.aasld.org/>
 - National Library of Medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
 - European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) <https://www.espghan.org/>
 - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

Korzystano również z wyszukiwarki Google i Google Scholar.

Odnaleziono 5 wytycznych opisujących leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C: amerykańskie AASLD&IDSA 2023, Updated Clinical Guidelines 2024, europejskie ESPGHAN 2024 i polskie PTH: PGE HCV 2023.

Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH: PGE HCV) w 2023 roku rekomenduje terapie pangenotypowe sofosbuwir/welpataswir (SOF/VEL) lub glekaprewir/pibrentaswir (GLE/PIB) dla dzieci w wieku 3-11 lat zakażonych HCV bez marskości lub z marskością skompensowaną (wg klasyfikacji Child-Pugh A). Amerykańskie wytyczne AASLD&IDSA 2023 rekomendują glekaprewir+pibrentaswir (8 tygodni) oraz sofosbuwir+welpataswir (12 tygodni) dla pacjentów w wieku od 3 lat. Kolejne amerykańskie wytyczne Updated Clinical Guidelines 2024 zalecają Maviret (glekaprewir+pibrentaswir) przez 8 tygodni dla dzieci w wieku ≥ 3 lat bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Dodatkowo, zalecane jest stosowanie Epclusa (sofosbuwir+welpataswir) oraz Harvoni (sofosbuwir+ledipaswir) jednakowo przez 12 tygodni. Zgodnie z wytycznymi europejskimi ESPGHAN 2024 rekomendowane są schematy oparte o glekaprewir/pibrentaswir oraz sofosbuwir/welpataswir dla dzieci w wieku > 3 lat.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 24.01.2025 r.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni (0-18 lat)	-
Interwencja	Harvoni (SOF/LDV), Maviret (GLE/PIB), Eplclusa (SOF/VEL), Vosevi (SOF/VEL/VOX)	-
Komparator	Dowolny komparator	-
Punkty końcowe	Skuteczność i bezpieczeństwo	Farmakokinetyka
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu systematycznego włączono:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (Indolfi 2024),
- 6 badań prospektywnych, bez grupy kontrolnej: Ibraheem 2022, Ibraheem 2023, AbouBakr 2022, badanie POLAC (Pokorska-Śpiewak 2021), badanie PANDAA-PED (Pokorska-Śpiewak 2024, Pokorska-Śpiewak 2025, Stinco 2024,
- 1 badanie retrospektywne - Pawlowska 2023.

Przegląd systematyczny z metaanalizą – Indolfi 2024:

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pangenotypowych schematów leczenia, glekaprewiru/pibrentaswiru (GLE/PIB), sofosbuwiru/welpataswiru (SOF/VEL) oraz sofosbuwiru/daklataswiru (SOF/DCV) i innych schematów bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA) w leczeniu zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) nastolatków (12–18 lat), starszych dzieci (6–11 lat) oraz małych dzieci (3–5 lat).

Tabela 11. Charakterystyka przeglądu systematycznego z metaanalizą (Gonzalez-Lorenzo 2024)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PS Indolfi 2024 <u>Źródło finansowania:</u> WHO	Przegląd systematyczny z metaanalizą <u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, MEDLINE, Embase,	<u>Kryteria włączenia</u> Rodzaj badania: randomizowane badania kliniczne (RCT), badania porównawcze nierandomizowane, badania z jedną grupą bez grupy kontrolnej, prospektywne badania obserwacyjne (wszystkie badania z jedną	<ul style="list-style-type: none"> • Trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach (SVR12), • zdarzenia niepożądane (AE) i przerwianie leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Data wyszukiwania:</u></p> <p>Do 11 sierpnia 2021</p>	<p>grupą będą traktowane jako badania z jedną grupą do celów analizy).</p> <p>Rodzaj terapii: schematy oparte na kluczowych lekach przeciwvirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA) zalecanych przez WHO u dorosłych - GLE/PIB, SOF/VEL i SOF/DCV, oraz inne schematy: SOF/LDV, SOF/LDV + RBV, SOF/VEL/VOX, EBR/GZR, OBV/PTV + RTV i SOF + RBV.</p> <p>Punkty końcowe: trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach (SVR12)</p>	

Metodyka:

Do przeglądu włączono 49 badań, w których wzięło udział 2848 pacjentów pediatrycznych, wyniki przedstawiono w podziale na kategorie wiekowe: 12-18 lat (n=1882), 6-11 lat (n=436) oraz 3-5 lat (n=166).

Wyniki:**Młodzież (12-18 lat)**

Do badania włączono 1882 pacjentów w wieku 12-18 lat. Z badanej grupy 1353 (71,9%, 1353/1882) otrzymało SOF/LDV. Ostatecznie 971 (51,6% 971/1882) pacjentów zostało włączonych do badań [(911 (48,8 % 911/1882) do badań obserwacyjnych)]. Spośród 1882 pacjentów większość miała zakażenie bez genotypu 3 (1105 badanych, 58,7%), nie miała marskości wątroby (1377 badanych, 73,2%) i nie była leczona (1316 badanych, 69,9%), 274 badanych (14,6%) było leczonych, a 153 (8,1%) i 176 (9,4%) miało odpowiednio zakażenie genotypem 3 lub zakażenie mieszanymi genotypami, w tym genotypem 3. Wśród 1882 pacjentów uwzględnionych w 36 badaniach, we wszystkich schematach i czasie trwania leczenia, 100% (95%CI: 99-100) osiągnęło SVR12.

Dzieci (6-11 lat)

Do badania włączono 436 dzieci (6-11 lat). Z badanej grupy 142 pacjentów (32,6%, 142/436) otrzymywało SOF/LDV, 73 (16,7%, 73/436) SOF/VEL i 56 (12,8%, 56/436) GLE/PIB. Ostatecznie 402 (92,2%, 402/436) pacjentów zostało włączonych do badań, większość z nich nie miała marskości wątroby (260, 59,6%), nie była leczona (322, 73,9%) i miała zakażenie inne niż genotyp 3 (202, 46,3%). Dwóch (0,5%) miało marskość wątroby, 30 (6,9%) dzieci było doświadczonych w leczeniu, 44 (10,1%) i 164 (37,6%) miało odpowiednio zakażenie genotypem 3 lub zakażenie genotypem mieszanym, w tym genotypem 3. Wśród 436 dzieci (6-11 lat) włączonych do 12 badań wskaźnik SVR12 wyniósł 99% (95%CI: 97-100).

Małe dzieci (3-5 lat)

Do badania włączono 166 małych dzieci (3-5 lat), z czego 56 (33,7%) otrzymało SOF/LDV, 41 (24,7%) otrzymało SOF/VEL, 24 (14,5%) GLE/PIB, a 45 (27,1%) otrzymało inne schematy DAA. Wszystkie włączone badania były próbami, a u 107 pacjentów (64,5%) dane pochodziły z pełnych abstraktów. Większość miała zakażenie bez genotypu 3 (93 dzieci, 56%), a odpowiednio 8 (4,8%) i 65 (39,2%) miało zakażenie genotypem 3 lub zakażenie mieszanym genotypem, w tym genotypem 3. Żadne dziecko nie miało marskości wątroby ani nie było doświadczone w leczeniu.

Wśród 166 małych dzieci (3-5 lat) objętych 7 badaniami, we wszystkich schematach 96% (95%CI: 90-99) osiągnęło SVR12. SVR12 wynosił 96% (83-100) (23/24 małych dzieci, jedno ramię badania) dla GLE/PIB i 83% (70-93) (34/41, jedno ramię badania) dla SOF/VEL z bardzo niską pewnością dowodów. W przypadku innych schematów DAA ocenianych w co najmniej jednym badaniu, SVR12 wynosił 99% (93-100) (55/56, dwa ramiona badawcze) dla SOF/LDV z wysoką pewnością dowodów.

Badania retrospektywne i prospektywne

Do raportu włączono również badania nie objęte przeglądem systematycznym z metaanalizą Indolfi 2024. Włączono 6 badań prospektywnych: Ibraheem 2022, Ibraheem 2023, AbouBakr 2022, badanie POLAC (Pokorska-Śpiewak 2021), badanie PANDAA-PED (Pokorska-Śpiewak 2024, Pokorska-Śpiewak 2025) i Stinco 2024 oraz 1 badanie retrospektywne Pawlowska 2023.

Tabela 12. Charakterystyka i opis wyników odnalezionych badań klinicznych

Badanie	Metodyka	Kryteria Selekcji	Wyniki i wnioski
<p>PANDAA-PED (Pokorska-Śpiewak 2024, Pokorska-Śpiewak 2025)</p>	<p>Cel: Celem pracy była ocena wpływu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C sofosbuwirem i welpataswirem (SOF/VEL) na rozwój dzieci.</p> <p>Typ badania: prospektywne, obserwacyjne, niezaślepienie, jednośrodkowe</p>	<p>Populacja: Dzieci i młodzież zakażone HCV od 6 do 18 r.ż.</p> <p>Interwencja: SOF/VEL</p> <p>Punkty końcowe: I – ocena skuteczności i bezpieczeństwa SOF/VEL u dzieci i młodzieży od 6 do 18 r.ż. II – analiza wpływu leczenia na rozwój dzieci.</p>	<p>Wyniki: Do badania PANDAA-PED włączono 50 uczestników od 6 do 18 r.ż. Po 12-tygodniowej kuracji SOF/VEL (dawką dobraną do masy ciała) ogólny odsetek SVR12 wyniósł 100% (50/50) u pacjentów z genotypami HCV 1, 3, 4 (1a – 6%, 1b - 68%, 3 – 20%, 4 – 6%). Pacjenci (30%) od 17 do < 30 kg otrzymywali lek w dawce 400/100mg, natomiast pacjenci ≥ 30 kg (70%) otrzymywali lek w dawce 200/50mg.</p> <p>W badaniu porównywano parametry (BMI, wzrost, waga) po 12 tygodniach oraz po 1 roku leczenia z parametrami wyjściowymi. Wyniki zostały obliczone na podstawie skali Z, która została opracowana przez Światową Organizację Zdrowia, dostosowując dane do płci i wieku. Należy zwrócić uwagę, że na badane parametry mogą mieć także wpływ inne czynniki takie jak np. wzrost w okresie dojrzewania.</p> <p>Średni wiek pacjentów po 1 roku leczenia wynosił 10,9±2,5 i po tym czasie wszyscy badani pacjenci mieli niewykrywalne RNA wirusa zapalenia wątroby typu C.</p> <p>Po leczeniu zaobserwowano znaczący przyrost masy ciała i wzrostu niezależnie od wieku i płci. Według skali Height Z wyniki nie różniły się istotnie zarówno po 12 tygodniach jak i 1 roku leczenia, potwierdzając właściwy dla wieku wzrost uczestników badania. Według skali Weight Z waga 16 pacjentów poniżej 10 r.ż. spadła po 1 roku leczenia bez wpływu na proces prawidłowego wzrostu. Wartość BMI Z zmniejszyła się u chłopców po 12-tygodniowym leczeniu. Natomiast po 1 roku leczenia nie stwierdzono różnicy w wartościach BMI Z u chłopców oraz u dziewczynek.</p> <p>W celu oceny jakości życia (HRQL) u 42 pacjentów zastosowano kwestionariusz KIDSCREEN-27 na początku leczenia i u 44 pacjentów w 12 tygodniu leczenia (wszyscy uczestnicy w wieku ≥8 lat) oraz od wszystkich 50 rodziców pacjentów. Wyniki badania PANDAA-PED wskazują, że znaczny odsetek dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C ma obniżoną HRQL we wszystkich wymiarach, ale skuteczne leczenie SOF/VEL prowadzi do poprawy niektórych obszarów dobrego samopoczucia. Sugeruje to, że nie tylko poprawa kliniczna po osiągnięciu 100% SVR12, ale także pozytywny wpływ leczenia.</p>
<p>Ibraheem 2022</p>	<p>Cel: Określenie wyniku jednoczesnego leczenia HCV u dzieci z chorobą nowotworową.</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie kohortowe</p>	<p>Populacja: Dzieci i młodzież od 3 do 16 r.ż. zakażona HCV podczas leczenia choroby nowotworowej</p> <p>Interwencja: SOF/LDV</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowy PK: ocena skuteczności leczenia, zdefiniowana jako trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR12). Drugorzędowe PK: ocena bezpieczeństwa leczenia, monitorowanie pacjentów w trakcie terapii i długoterminowa ocena efektów leczenia, w tym wpływu terapii na wzrost dzieci.</p>	<p>Wyniki: Do badania włączono 30 pacjentów pediatrycznych (od 3 do <16 r.ż.) z kliniki hepatologii i gastroenterologii z chorobami nowotworowymi, którzy jednocześnie chorują na wirusowe zapalenie wątroby typu C (genotyp: 1a-36,7%, 1b-3,3%, 2a-6,7%, 4a-40%, 4b-10%, 4c-3,3%) i wcześniej nie otrzymali leczenia przeciw HCV.</p> <p>Pacjenci otrzymywali leczenie przez 12 tygodni, które polegało na podawaniu granulek w stałej dawce SOF/LDV w dawkach zależnych od masy ciała (33,75 mg/150 mg, jeśli ich waga była < 17 kg, 45 mg/200 mg, jeśli ich waga wynosiła 17-35 kg i 90 mg/400 mg, jeśli ich waga była > 35 kg) raz dziennie.</p> <p>Po 12-tygodniowej kuracji (dawką dobraną do masy ciała) ogólny odsetek SVR12 wyniósł 100% (30/30).</p> <p>Podczas przeprowadzania badania u części pacjentów wystąpiły działania niepożądane (zmęczenie-33,3%, mdłości-26,66%, biegunka-26,66%, ból głowy 20%, problemy ze snem 6,66%). U 40 % pacjentów nie wystąpiły żadne działania niepożądane na skutek przyjmowania leków.</p> <p>Wyniki badań wskazują, że SOF/LDV jest bezpiecznym i skutecznym lekiem u dzieci zakażonych przewlekłym HCV w wieku powyżej 3 lat z chorobą nowotworową, które nadal otrzymują chemioterapię.</p>

<p>AbouBakr 2022</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku SOF/LDV w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dzieci</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie kliniczne</p>	<p>Populacja: Dzieci w wieku 12-18 lat o masie ciała co najmniej 35 kg z przewlekłym zakażeniem HCV, genotyp 4.</p> <p>Interwencja: SOF/LDV</p> <p>Punkty końcowe: ocena skuteczności (SVR12) i bezpieczeństwa</p>	<p>Wyniki: Do badania włączono 50 dzieci w wieku 12-18 lat, z wyjątkiem 4 pacjentów w wieku poniżej 12 lat, ale ważących ponad 35 kg. Przez 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali ustaloną dawkę kombinacji SOF/LDV 400/90 mg doustnie raz na dobę. Po jednym i trzech miesiącach od zakończenia terapii 100% badanych osiągnęło SVR.</p>
<p>Ibraheem 2023</p>	<p>Cel: Identyfikacja skutków schematów leczniczych DDA w eliminacji HCV w organizmie.</p> <p>Typ badania: Badanie prospektywne, obserwacyjne, niezaślepienie, jednośrodkowe</p>	<p>Populacja: Dzieci i młodzież od 3 do 16 r.ż., zakażonych HCV</p> <p>Interwencja: SOF/LDV</p> <p>Punkty końcowe: I – zanik RNA HCV na koniec leczenia (tydzień 12). II – zanik RNA HCV 12 tygodni po zakończeniu leczenia (SVR12)</p>	<p>Wyniki: Do badania włączono 37 pacjentów pediatrycznych od 3 do 16 r.ż. z poradni hepatologii i gastroenterologii, u których wykryto w programie przesiewowym przed zabiegiem chirurgicznym infekcje HCV, lub u których zakażenie HCV zostało przypadkowo wykryte podczas wyjaśniania obecności podwyższonych enzymów wątrobowych.</p> <p>Pacjenci otrzymywali kombinację SOF/LDV 400/90 mg w pojedynczej dziennej dawce doustnej, jeśli ich waga przekraczała 35 kg, połowę dawki, jeśli ich waga wynosiła od 17 do 35 kg, i jedną trzecią dawki, jeśli ich waga była mniejsza niż 17 kg. Monitorowano pacjentów za pomocą analizy RNA HCV w celu oceny ich odpowiedzi.</p> <p>Po 12-tygodniowej kuracji (dawką dobraną do masy ciała) ogólny odsetek SVR12 wyniósł 100% (37/37) u pacjentów z genotypami HCV 1,2,4 (1-32,43%, 2-2,7%, 4-64,87%).</p> <p>Leczenie dostosowanymi dawkami doustnych DAA (SOF/LED) przez 12 tygodni było dobrze tolerowane przez dzieci i młodzież z zakażonych przewlekłymi zakażeniami HCV, z wysokim wskaźnikiem sukcesu i minimalnymi działaniami niepożądanymi (zmęczenie – 29,72%, mdłości 16,21%, ból głowy 13,51%, biegunka 13,51%, problemy ze snem 5,4%).</p>
<p>POLAC (Pokorska-Śpiwak 2021)</p>	<p>Cel: przedstawienie doświadczenia leczeniem ustaloną dawką SOF/LDV (90/400 mg) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C</p> <p>Typ badania: Badanie prospektywne, niezaślepienie, jednośrodkowe</p>	<p>Populacja: Dzieci i młodzież od 12 do 17 r.ż. zarażona wirusem HCV (genotypy 1 i 4)</p> <p>Interwencja: SOF/LDV</p> <p>Punkty końcowe: Osiągnięcie pełniej odpowiedzi na leczenie HCV (SVR12)</p>	<p>Wyniki: W badaniu wzięło udział 37 pacjentów pediatrycznych od 12 do 17 r.ż. zakażonych HCV (genotyp 1-86% pacjentów, genotyp 4-14% pacjentów). Pacjenci otrzymali leczenie ustaloną dawką SOF-LDV (400/90 mg). Po 4 tygodniach leczenia RNA HCV było niewykrywalne u 84% pacjentów.</p> <p>Wszyscy pacjenci analizowani zgodnie z analizą PP osiągnęli SVR12 (36/36, 100%). Natomiast zgodnie z analizą ITT osiągnęli SVR 12 97%, ponieważ jeden pacjent został utracony z okresu follow-up.</p> <p>W grupie badawczej nie odnotowano przypadków braku odpowiedzi na leczenie ani nawrotu choroby.</p> <p>Odnotowano następujące działania niepożądane: złe samopoczucie (30% pacjentów), zmęczenie (14% pacjentów), ból głowy (11% pacjentów), senność (5% pacjentów), biegunka (5% pacjentów).</p>
<p>Stinco 2024</p>	<p>Cel: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania GLE/PIB u dzieci i młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C</p> <p>Typ badania: Prospektywne, wielośrodkowe badanie</p>	<p>Populacja: Pacjenci w wieku 3-17 lat z przewlekłym zakażeniem HCV, leczeni GLE/PIB</p> <p>Interwencja: GLE/PIB</p> <p>Punkty końcowe: Osiągnięcie pełniej odpowiedzi na</p>	<p>Wyniki: Na potrzeby tego badania młodzież zdefiniowano jako osoby w wieku ≥ 12 lat, a dzieci jako osoby w wieku od 3 do 11 lat.</p> <p>Młodzież otrzymywała kombinację GLE/PIB w stałej dawce dobowej (300/120 mg), dzieci otrzymywały preparat pediatryczny GLE/PIB w dawce dobowej zależnej od masy ciała (150/60 mg dla masy ciała ≥ 12 kg i < 20 kg; 200/80 mg dla masy ciała ≥ 20 kg i < 30 kg; 250/100 mg dla masy ciała ≥ 30 kg i < 45 kg) przez 8 lub 12 tygodni w zależności od obecności marskości wątroby i wcześniejszej historii leczenia.</p> <p>W okresie badania oceniono i włączono 61 pacjentów (43 > 11 lat; 15 > 5 lat; 3, 3-5 lat). Mediana wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 12 lat (IQR 5). Rozkład genotypów był</p>

		leczenie (SVR12) HCV	następujący: 24 dzieci zakażonych genotypem 1 (39,4%), 13 genotypem 2 (21,3%), 18 genotypem 3 (29,5%) i 6 genotypem 4 (9,8%). Badania DORA wykazały wysoką skuteczność i bezpieczeństwo tego schematu u 47 nastolatków (mediana wieku 14 lat, zakres 12-17) i 80 dzieci (n = 80; mediana wieku 7 lat, zakres 3-11). SVR12 wynosił 100% u młodzieży, 96% u dzieci w wieku 3-5 lat, 100% u dzieci w wieku 6-8 lat i 93% u pacjentów w wieku 9-11 lat.
Pawlowska 2023	<p>Cel: Celem badania jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwko HCV opartego na pangentypowym schemacie bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA) z użyciem GLE/PIB u dzieci.</p> <p>Typ badania: Badanie retrospektywne, nieinterwencyjne, w oparciu o rejestr EpiTer-2</p>	<p>Populacja: Pacjenci pediatryczni od 3 do 17 r.ż. zakażeni HCV.</p> <p>Interwencja: GLE/PIB</p> <p>Punkty końcowe: Osiągnięcie pełniej odpowiedzi na leczenie HCV (SVR12)</p>	<p>Wyniki: W badaniu wzięło udział 23 pacjentów pediatrycznych od 3 do 17 r.ż. zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1b-39,1% pacjentów, genotyp 1a-26,1% pacjentów, genotyp 3-27,7% pacjentów, genotyp 4-13% pacjentów). Leczenie opierało się na schemacie DAA z użyciem GLE/PIB podawanym przez 8 tygodni. Dawkowanie i formuła leczenia były ustalane przez lekarza na podstawie charakterystyki produktu oraz zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów (PGE) Młodzież w wieku 12 lat i starsza oraz dzieci ważące co najmniej 45 kg otrzymywały leczenie w formie tabletek w zalecanej dawce 3 tabletek raz dziennie. Dzieci w wieku od 3 do 12 lat i ważące od 13 do 45 kg otrzymywały GLE/PIB w formie granulatu w dawce zależnej od masy ciała. Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, zostali uwzględnieni w analizie ITT. SVR12 wynosił 96,2% w analizie ITT dla pacjentów. Jeden pacjent został utracony z badania w okresie follow-up.</p>

8. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Leczenie przewlekłego WZW typu C w Polsce prowadzone jest w oparciu o obowiązujący program lekowy B.71. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 01.01.2025 r. w ramach programu lekowego B.71 dostępne są następujące terapie: Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir), Eplclusa (sofosbuwir + welpataswir), Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) i Vosevi (sofosbuwir + welpataswir + woksyleprewir) stosowane w populacji osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C). W związku z czym populacja w wieku 0-18 lat nie ma dostępu do refundowanego leczenia przy użyciu terapii bezinterferonowej.

8.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ

Na potrzeby zlecenia MZ przygotowano ocenę konsekwencji finansowych wprowadzenia zmian w programie lekowym B.71 z wykorzystaniem kluczowych założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet „Sofosbuwir/welpataswir (Eplclusa) w leczeniu dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C” przygotowanej na zlecenie ABM.

Proponowane zmiany obejmują usunięcie niektórych badań diagnostycznych z etapu kwalifikacji i monitorowania oraz dodanie jakościowego oznaczenia RNA HCV na etapie kwalifikacji. Zmiany te nie powinny wpłynąć na wycenę świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C”, ponieważ nie usunięto wszystkich badań diagnostycznych, a oznaczenie RNA HCV zostało już uwzględnione w wycenie. W związku z tym ocena konsekwencji finansowych ograniczona została do analizy zmian w populacji docelowej.

Celem przygotowanej w AOTMiT analizy jest oszacowanie wpływu finansowego dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji leków Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir), Eplclusa (sofosbuwir + welpataswir), Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) i Vosevi (sofosbuwir + welpataswir + woksyleprewir) w leczeniu dzieci w wieku 0-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10: B18.2) w ramach programu lekowego B.71.

W scenariuszu istniejącym przyjęto stosowanie leków Harvoni, Eplclusa, Maviret i Vosevi w docelowej populacji chorych w oparciu o charytatywny dostęp do leku (FOC) oraz umowy podziału ryzyka (RSS). Zgodnie analizą ABM, lek Eplclusa jest finansowany w populacji pediatrycznej w ramach programu FOC. W analizie ABM nie wskazano dokładnie przedziału wiekowego dzieci objętych FOC, dlatego założono, że populacja ta jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi leku, tj. 3-18 lat.

Dla uproszczenia przyjęto, że pozostałe leki są finansowane na takich samych zasadach i z taką samą odpłatnością. Ponadto, żaden z leków nie jest dopuszczony do stosowania u dzieci poniżej 3 roku życia, co oznacza, że populacja ta nie ma obecnie dostępu do leczenia. Jednakże, dla uproszczenia oszacowania kosztów, uwzględniono pełną populację 0-18 lat.

W scenariuszu nowym założono zmianę modelu dostępu do terapii i wprowadzenie finansowania leków Harvoni, Eplclusa, Maviret i Vosevi ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71 dla docelowej populacji pacjentów.

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont: Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Populacja:

W wariantcie podstawowym populację oszacowano na podstawie danych dotyczących pacjentów w wieku 6-18 lat, przedstawionych w analizie ABM, powiększając ją o odsetek pacjentów w wieku 0-9 lat w populacji 0-19 lat. Wykorzystano do tego dane z Epibazy prowadzonej przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH (NIZP-PZH). W ramach analizy wrażliwości wykorzystano scenariusz maksymalny z analizy ABM, powiększony analogicznie jak w wariantcie podstawowym. Należy pamiętać, że żaden z leków nie jest dopuszczony do stosowania u dzieci poniżej 3 roku życia, dlatego populacja pacjentów 0-3 lata nie jest aktualnie objęta leczeniem.

Parametry:

1. Koszty nabycia leków:

- Scenariusz istniejący: Koszty nabycia leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi.
- Scenariusz nowy: Koszty nabycia leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi z uwzględnieniem aktualnie obowiązujących instrumentów podziału ryzyka (wariant z RSS) albo cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (wariant bez RSS).

2. Koszt podania/ monitorowania:

- Scenariusz istniejący: Koszt podania, kwalifikacji i monitorowania leczenia przyjęto jako koszt hospitalizacji jednodniowej "G18 Przewlekłe choroby wątroby bez PW" (1240 pkt., Zarządzenie 37/2024/DSOZ) oraz koszt świadczenia "W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu" (170 pkt., Zarządzenie 132/2024/DSOZ).
- Scenariusz nowy: Koszty podania rozliczono na podstawie świadczenia "Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (108,16 pkt., Zarządzenie 109/2024 DGL/Prezesa NFZ), a koszty monitorowania przy wykorzystaniu świadczenia "Diagnostyka w programie leczenia terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C" (1514,24 pkt., Zarządzenie 109/2024 DGL/Prezesa NFZ).

Wartość punktu w scenariuszu nowym i istniejącym: Oszacowano na podstawie informatora umów NFZ dla 2025 roku w zakresie leczenia szpitalnego (kod umowy: 070001194250603).

3. Długość terapii: Przyjęto na podstawie ChPL dla leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi, uśredniając wszystkie długości leczenia dla populacji 3-18 lat i ważąc je udziałami poszczególnych leków w 2023 roku.

4. Dawkowanie: Dla uproszczenia przyjęto postacie leków aktualnie stosowane w ramach programu lekowego B.71, tj. Epclusa (tabl. powł., 400 + 100 mg), Harvoni (tabl. powł., 90+400), Maviret (tabl. powł., 100+40) i Vosevi (tabl. powł., 400 + 100 +100 mg). Zgodnie z założeniem przyjętym w analizie ABM, ceny opakowań dedykowanych do podawania przy mniejszej masie ciała (nieдоступnych w Obwieszczeniu MZ) przyjęto jak dla opakowania podstawowego dostępnego w programie lekowym B.71. Oznacza to, że koszt opakowania poszczególnych leków będzie stały, niezależnie od masy ciała pacjenta i schematu dawkowania.

Wyniki analizy – wariant podstawowy

Dla wariantu podstawowego liczebność populacji docelowej oszacowano na 59 w I roku i 59 w II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 153 tys. PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (4,467 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu leków wyniesie po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (4,298 mln PLN bez RSS) w I i II roku.

Koszty inkrementalne związane z wprowadzeniem finansowania leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi w populacji docelowej wyniosą po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (4,314 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy.

Wyniki analizy – analiza wrażliwości

Dla analizy wrażliwości liczebność populacji docelowej oszacowano na 71 w I roku i 71 w II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 184 tys. PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (5,376 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu leków wyniesie po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (5,172 mln PLN bez RSS) w I i II roku.

Koszty inkrementalne związane z wprowadzeniem finansowania leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi w populacji docelowej wyniosą po [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (5,192 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na brak dowodów naukowych na stosowanie leków Epclusa, Harvoni i Maviret u dzieci poniżej 3. roku życia oraz leku Vosevi u dzieci poniżej 6. roku życia, a także zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), rozszerzenie populacji docelowej powinno być ograniczone do pacjentów w wieku 3-18 lat (Maviret, Harvoni, Epclusa) oraz 6-18 lat (Vosevi).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 21.11.2024 r. znak PLR2.4504.776.2024.ZL, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie obejmujące ocenę zasadności zmian w programie lekowym B. 71 „Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10:B18.2)”.

Zgodnie z treścią ww. pisma, przygotowane materiały analityczne AOTMiT powinny w szczególności obejmować analizę zmian dotyczących rozszerzenia populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71 o pacjentów poniżej 18 r.ż. Dodatkowo zaproponowane zmiany obejmują:

- dodanie badania diagnostycznego wykonywanego przy kwalifikacji: oznaczenie HCV RNA metodą jakościową;
- usunięcie badań diagnostyczne wykonywanych przy kwalifikacji: oznaczenie albuminy, bilirubiny, protrombiny;
- usunięcie badań diagnostyczne wykonywanych podczas monitorowania leczenia: oznaczenie bilirubiny.

Mając powyższe na uwadze **kluczowa zmiana w ww. programie lekowym dotyczy włączenia populacji pediatricznej (0-18)** z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C do leczenia terapiami bezinterferonowymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.71.

Ponadto zmiany w obrębie badań diagnostycznych będą obejmowały populację pediatriczną jak i pacjentów dorosłych. Dodatkowo oznaczenie HCV RNA metodą jakościową jest dostępne w ramach aktualnego programu lekowego B.71. Opis programu lekowego dopuszcza wykonanie takiego badania na etapie monitorowania leczenia po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.

ChPL

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 01.01.2025 r. w ramach programu lekowego B.71 dostępne są następujące terapie: Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir), Epclusa (sofosbuvir + welpatasvir), Maviret (glekaprewir + pibrentasvir) i Vosevi (sofosbuvir + welpatasvir + woksyleprewir) stosowane w populacji osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW C). Analiza ChPL wymienionych leków wskazuje, że aktualnie wskazania rejestracyjne obejmują leczenie pWZW C u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych w przypadku Harvoni, Epclusa i Maviret. Dla produktu leczniczego Vosevi wskazania do stosowania obejmują dzieci w wieku 12 lat i starsze.

Mając powyższe na uwadze, w ramach proponowanego programu lekowego B.71 leki Harvoni, Epclusa i Maviret stosowane byłyby poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) u dzieci z HCV w wieku 0-3 lata, a lek Vosevi – u dzieci w wieku 0-12 lat.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do 6 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano dwie opinie, jednak z przyczyn formalnych nie mogły zostać wykorzystane w opracowaniu.

Dodatkowe dowody naukowe w kierunku oceny zmian kryteriów kwalifikacji do PL B.71

W wyniku weryfikacyjnego przeszukiwania celem odnalezienia danych dla zastosowania leków DAA w populacji 0-18, odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Indolfi 2024), 6 badań prospektywnych, bez grupy kontrolnej: Ibraheem 2022, Ibraheem 2023, AbouBakr 2022, badanie POLAC (Pokorska-Śpiewak 2021), badanie PANDAA-PED (Pokorska-Śpiewak 2024, Pokorska-Śpiewak 2025, Stinco 2024 oraz jedno badanie retrospektywne *Pawlowska 2023).

Przegląd systematyczny Indolfi 2024 objął 49 badań z udziałem 2848 dzieci z HCV, podzielonych na grupy wiekowe: 12-18 lat, 6-11 lat i 3-5 lat. W grupie 1882 pacjentów w wieku 12-18 lat (36 badań) SVR12 osiągnięto u 100% (95%CI: 99-100). W grupie 436 pacjentów w wieku 6-11 lat (12 badań) SVR12 wyniosło 99% (95%CI: 97-100). W grupie 166 pacjentów w wieku 3-5 lat (7 badań) SVR12 osiągnięto u 96% (95%CI: 90-99).

W 6 badaniach prospektywnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematów DAA (w tym SOF/LDV, GLE/PIB i SOF/VEL) u populacji w wieku 3-18 lat wyniki SVR12 mieściły się w przedziale 93%-100%.

Dodatkowo w 1 badaniu retrospektywnym oceniającym schemat GLE/PIB u dzieci w wieku 3-17 lat odsetek SVR12 wyniósł 96,2%.

Wydatki na finansowanie zmiany ze środków publicznych w Polsce

Celem przygotowanej w AOTMiT analizy jest oszacowanie wpływu finansowego dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji leków Harvoni (sofosbuwir + ledipaswir), Epclusa (sofosbuwir + welpataswir), Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) i Vosevi (sofosbuwir + welpataswir + woksyleprewir) w leczeniu dzieci w wieku 0-18 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ICD-10: B18.2) w ramach programu lekowego B.71.

Dla wariantu podstawowego liczebność populacji docelowej oszacowano na 59 w I roku i 59 w II roku analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po 153 tys. PLN w I i II roku analizy. Natomiast w scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą po [REDAKTOWANO] z uwzględnieniem RSS (4,467 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy.

Koszty inkrementalne związane z wprowadzeniem finansowania leków Harvoni, Epclusa, Maviret i Vosevi w populacji docelowej wyniosą po [REDAKTOWANO] z uwzględnieniem RSS (4,314 mln PLN bez RSS) w I i II roku analizy.

Proponowane zmiany obejmują również usunięcie niektórych badań diagnostycznych z etapu kwalifikacji i monitorowania oraz dodanie jakościowego oznaczenia RNA HCV na etapie kwalifikacji. Zmiany te nie powinny wpłynąć na wycenę świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C”, ponieważ nie usunięto wszystkich badań diagnostycznych, a oznaczenie RNA HCV zostało już uwzględnione w wycenie. W związku z tym ocena konsekwencji finansowych ograniczona została do analizy zmian w populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na brak dowodów naukowych na stosowanie leków Epclusa, Harvoni i Maviret u dzieci poniżej 3. roku życia oraz leku Vosevi u dzieci poniżej 12. roku życia, a także zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), rozszerzenie populacji docelowej powinno być ograniczone do pacjentów w wieku 3-18 lat (Maviret, Harvoni, Epclusa) oraz 12-18 lat (Vosevi).

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

AbouBakr 2022	AbouBakr, O., Ezz El Regal, M., Ali Sarhan, A., et al. (2022) Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Treatment-Naive Children without and with Comorbidities. <i>Pediatric Drugs</i> (2022) 24:529–537. https://doi.org/10.1007/s40272-022-00522-1 [dostęp: 06.02.2025]
Ibraheem 2022	Ibraheem, M.F., Ghali, H.H., Kareem, F.H., et al. (2022) <i>Clin Exp HEPATOL</i> 2022; 8, 4: 315–320. DOI: https://doi.org/10.5114/ceh.2022.122278 [dostęp: 06.02.2025]
Ibraheem 2023	Ibraheem, M.F., Kareem, F.H. (2023) The impact of sofosbuvir/ledipasvir on chronic hepatitis C-infected paediatric patients: a Middle East single-centre experience. <i>Gastroenterology Rev</i> 2023; 18 (4): 437–441. DOI: https://doi.org/10.5114/pg.2023.132462 [dostęp: 06.02.2025]
Indolf 2024	Indolf, G., Easterbrook, P., Giometto, S., et al. (2024) Efficacy and safety of DAA in children and adolescents with chronic HCV infection: A systematic review and meta-analysis. <i>Liver International</i> . 2024;44:663–681. DOI: 10.1111/liv.15827
Pawlowska 2023	Pawlowska, M., Dobrowolska, K., Moppert, J., et al. (2023) Real-World Efficacy and Safety of an 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir Regimen in Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C—Results of a Multicenter. EpiTer-2 Study. <i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 6949. https://doi.org/10.3390/jcm12216949 [dostęp: 06.02.2025]
Pokorska-Spiewak 2021	Pokorska-Spiewak, M., Dobrzeńska, A., Aniszewska, M., et al. (2021) Real-Life Experience with Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection with Genotypes 1 and 4 in Children Aged 12 to 17 Years—Results of the POLAC Project. <i>J. Clin. Med.</i> 2021, 10, 4176. https://doi.org/10.3390/jcm10184176 [dostęp: 06.02.2025]
Pokorska-Spiewak 2024	Pokorska-Spiewak, M., Talarek, E., Aniszewska, M., et al. (2024) Health-related quality of life in patients aged 6-18 years with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir/velpatasvir. <i>Liver International</i> . 2024;44:93–102.
Pokorska-Spiewak 2025	Pokorska-Spiewak, M., Talarek, E., Aniszewska, M., et al. (2025) The Influence of Treatment With Sofosbuvir/Velpatasvir on Children's Growth—Results of the PANDAA-PED Study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2025;44:1–5
Stinco 2024	Stinco, M., Rubino, C., Bartolini, E., et al. (2024) Effectiveness and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Italian Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C: A Real-World, Multicenter Study. <i>Liver International</i> , 2024; 0:1–7. https://doi.org/10.1111/liv.16180 [dostęp: 06.02.2025]

Rekomendacje kliniczne

ESPGHAN 2024	Indolfi, G., Gonzalez-Peralta, R. P., Jonas, M. M., et al. (2024). ESPGHAN recommendations on treatment of chronic hepatitis C virus infection in adolescents and children including those living in resource-limited settings. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , 78(4), 957-972.
Jarasvaraparn 2024	Jarasvaraparn, C.; Hartley, C.; Karnsakul, W. (2024) Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. <i>Pathogens</i> 2024, 13, 180. https://doi.org/10.3390/pathogens13020180 [dostęp: 06.02.2025]
PTH 2023	Polska Grupa Ekspertów HCV. (2023) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2023 Polskiej Grupy Ekspertów HCV - poprawione
AASLD-IDSA 2023	Bhattacharya, D., Aronsohn, A., Price, J., et al. (2023) Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , ciad319, https://doi.org/10.1093/cid/ciad319 [dostęp: 06.02.2025]

Pozostałe publikacje

ChPL Harvoni	Charakterystyka Produktu Leczniczego Harvoni
ChPL Eplclusa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eplclusa
ChPL Maviret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Maviret
ChPL Vosevi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vosevi
AWA WS.4331.3.2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Vosevi (sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)” w wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u osób dorosłych zakażonych genotypami 1–6 HCV, po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorami NS5A” Analiza weryfikacyjna
Analiza ABM	Analiza wpływu na budżet „Sofosbuvir/welpatasvir (Eplclusa) w leczeniu dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C”. Warszawa grudzień 2023

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania 24.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	sofosbuvir[Title/Abstract]	3,541
2	"Sofosbuvir"[Mesh]	2,283
3	Sovaldi[Title/Abstract]	59
4	((sofosbuvir[Title/Abstract]) OR ("Sofosbuvir"[Mesh])) OR (Sovaldi[Title/Abstract])	3,876
5	Velpatasvir[Title/Abstract]	657
6	"velpatasvir" [Supplementary Concept]	250
7	(Velpatasvir[Title/Abstract]) OR ("velpatasvir" [Supplementary Concept])	692
8	Voxilaprevir[Title/Abstract]	158
9	"voxilaprevir" [Supplementary Concept]	70
10	GS-9857	
11	("voxilaprevir" [Supplementary Concept]) OR (Voxilaprevir[Title/Abstract])	173
12	((("voxilaprevir" [Supplementary Concept]) OR (Voxilaprevir[Title/Abstract])) OR (GS-9857))	175
13	Ledipasvir[Title/Abstract]	1,27
15	"ledipasvir" [Supplementary Concept]	392
16	(Ledipasvir[Title/Abstract]) OR ("ledipasvir" [Supplementary Concept])	1,33
17	Pibrentasvir[Title/Abstract]	526
18	"pibrentasvir" [Supplementary Concept]	207
19	(Pibrentasvir[Title/Abstract]) OR ("pibrentasvir" [Supplementary Concept])	546
20	Glecaprevir[Title/Abstract]	547
21	"glecaprevir" [Supplementary Concept]	204
22	(Glecaprevir[Title/Abstract]) OR ("glecaprevir" [Supplementary Concept])	566
23	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh]	28,113
24	Hepatitis C[Title/Abstract]	89,227
25	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR (Hepatitis C[Title/Abstract])	93,207
26	"Adolescent"[Mesh]	2,299,265
27	Adolescent*[Title/Abstract]	362,629
28	Youth*[Title/Abstract]	117,401
29	Teen*[Title/Abstract]	38,384
30	"Child"[Mesh]	2,245,252
31	child*[Title/Abstract]	1,800,279
32	"Infant"[Mesh]	1,297,115
33	infant*[Title/Abstract]	532,182
34	((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])	2,422,144
35	("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract])	2,861,974
36	("Infant"[Mesh]) OR (infant*[Title/Abstract])	1,443,882
37	(((((("Adolescent"[Mesh]) OR (Adolescent*[Title/Abstract])) OR (Youth*[Title/Abstract])) OR (Teen*[Title/Abstract])) OR (("Child"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract]))) OR (("Infant"[Mesh]) OR (infant*[Title/Abstract]))	4,732,661

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
38	(((((("Adolescent"[Mesh] OR (Adolescent*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Teen*[Title/Abstract]) OR ("Child"[Mesh] OR (child*[Title/Abstract]))) OR ("Infant"[Mesh] OR (infant*[Title/Abstract]))) AND ("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR (Hepatitis C[Title/Abstract])))	11,618
39	((((((sofosbuvir[Title/Abstract] OR ("Sofosbuvir"[Mesh]) OR (Sovaldi[Title/Abstract]) OR (Velpatasvir[Title/Abstract] OR ("velpatasvir" [Supplementary Concept])) OR ("voxilaprevir" [Supplementary Concept] OR (Voxilaprevir[Title/Abstract]))) OR ((Ledipasvir[Title/Abstract] OR ("ledipasvir" [Supplementary Concept])) OR ((Pibrentasvir[Title/Abstract] OR ("pibrentasvir" [Supplementary Concept])) OR ((Glecaprevir[Title/Abstract] OR ("glecaprevir" [Supplementary Concept]))	4,285
40	(((((("Adolescent"[Mesh] OR (Adolescent*[Title/Abstract]) OR (Youth*[Title/Abstract]) OR (Teen*[Title/Abstract]) OR ("Child"[Mesh] OR (child*[Title/Abstract]))) OR ("Infant"[Mesh] OR (infant*[Title/Abstract]))) AND ((("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR (Hepatitis C[Title/Abstract]))) AND (((((((sofosbuvir[Title/Abstract] OR ("Sofosbuvir"[Mesh]) OR (Sovaldi[Title/Abstract]) OR (Velpatasvir[Title/Abstract] OR ("velpatasvir" [Supplementary Concept])) OR ("voxilaprevir" [Supplementary Concept] OR (Voxilaprevir[Title/Abstract]))) OR ((Ledipasvir[Title/Abstract] OR ("ledipasvir" [Supplementary Concept])) OR ((Pibrentasvir[Title/Abstract] OR ("pibrentasvir" [Supplementary Concept])) OR ((Glecaprevir[Title/Abstract] OR ("glecaprevir" [Supplementary Concept]))	421

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Sofosbuvir.ab,kf,ti.	8603
2	sofosbuvir/	10067
3	1 or 2	12572
4	hepcinat.ab,kf,ti.	1
5	hepcvir.ab,kf,ti.	0
6	sovaldi.ab,kf,ti.	136
7	sovihep.ab,kf,ti.	1
8	4 or 5 or 6 or 7	138
9	3 or 8	12582
10	velpatasvir/	1217
11	Velpatasvir.ab,kf,ti.	1744
12	10 or 11	2423
13	voxilaprevir/	407
14	Voxilaprevir.ab,kf,ti.	374
15	13 or 14	625
16	ledipasvir/	2927
17	Ledipasvir.ab,kf,ti.	3532
18	16 or 17	5019
19	pibrentasvir/	713
20	Pibrentasvir.ab,kf,ti.	1236
21	19 or 20	1629
22	Glecaprevir.ab,kf,ti.	1242
23	glecaprevir/	732
24	22 or 23	1662
25	chronic hepatitis C/	16372
26	hepatitis c.ab,kf,ti.	134295
27	25 or 26	136695
28	adolescent/	1733192

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
29	adolescent*.ab,kf,ti.	450431
30	teen*.ab,kf,ti.	50001
31	youth*.ab,kf,ti.	133643
32	child/	2030804
33	child*.ab,kf,ti.	2053193
34	infant/	648412
35	infant*.ab,kf,ti.	506839
36	28 or 29 or 30 or 31	1870380
37	32 or 33	2787203
38	34 or 35	883500
39	36 or 37 or 38	4039138
40	9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24	13663
41	27 and 40	10271
42	39 and 41	915
43	limit 42 to yr="2020"	86

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 24.01.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees	381
2	(Sofosbuvir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1012
3	(Sovaldi):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
4	#1 OR #2 OR #3	1012
5	(Velpatasvir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187
6	(Voxilaprevir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47
7	(Ledipasvir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	370
8	(Pibrentasvir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
9	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees	2437
10	(Hepatitis C):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14996
11	#9 OR #10	14996
12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	139606
13	(Adolescent*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174905
14	(Youth*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11335
15	(Teen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3743
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	179490
17	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	83857
18	(Child*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	214524
19	#17 OR #18	214524
20	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	47086
21	(Infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	79872
22	#20 OR #21	79872
23	#16 OR #19 OR #22	366539
24	(Glecaprevir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
25	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #24	1074
26	#23 AND #22 AND #25	4

12.2. Zestawienie zmian w PL B.71

Tabela 16. Zestawienie proponowanych zmian MZ w programie lekowym B.71 z aktualną treścią programu

Zmiana	Proponowane brzmienie*	Podsumowane zmian
B.71. Leczenie terapią bezinterferonową chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2)		
Rozszerzenie kryteriów włączenia o populację pediatryczną	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1. wiek \geq 18 r. ż.;</p> <p>2. rozpoznanie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C;</p> <p>3. obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</p> <p>4. udokumentowany stopień zaawansowania choroby wątroby określony z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4 lub biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;</p> <p>5. potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <p>HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem albo</p> <p>1,2,3,4,5,6 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem lub glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem albo</p> <p>1,2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem oraz woksylaprewirem w przypadku pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii inhibitorami NS5A albo</p> <p>w przypadku niemożności oznaczenia genotypu należy zastosować lek pangenotypowy (glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>U pacjentów kwalifikujących się pierwszorazowo do terapii pangenotypowej nie ma konieczności oznaczania genotypu HCV, w związku z tym nie muszą spełniać kryterium kwalifikacji określonego w pkt. 1.5.</p>	<p>Komentarz analityczny:</p> <p>Produkty lecznicze Harvoni, Epclusa i Maviret są wskazane do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 3 lat i starszych.</p> <p>Produkt leczniczy Vosevi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała co najmniej 30 kg.</p> <p><u>Mając powyższe na uwadze, w ramach proponowanego programu lekowego B.71 leki Harvoni, Epclusa i Maviret stosowane byłyby poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) u dzieci z HCV w wieku 0-3 lata, a lek Vosevi - u dzieci w wieku 0-12 lat.</u></p>
	<p>Dane w zakresie:</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p>	Brak zmian.

Zmiana	Proponowane brzmienie*	Podsumowane zmian
	pozostają zgodnie z aktualnym brzmieniem PL B.71.	
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
Brak zmian w zakresie Dawkowane i modyfikacja dawki zgodna z ChPL	<p>Sofosbuwir+ledipaswir i sofosbuwir +welpataswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktów Leczniczych.</p> <p>Glekaprewir+pibrentaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Sofosbuwir+welpataswir+woksyleprewir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><u>Komentarz analityczny:</u></p> <p>Projekt PL B.71 nie wprowadza zmian w części dotyczącej dawkowania i modyfikacji dawki. Aktualny PL w zakresie dawkowania odnosi się do odpowiednich aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p>Zgodnie z aktualnymi drukami ChPL nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu:</p> <p>Epclusa i Harvoni u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Maviret u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała mniejszej niż 12 kg Vosevi u dzieci w wieku poniżej 12 lat i o masie ciała poniżej 30 kg.</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
Zmiany w zakresie badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; 2. morfologia krwi; 3. oznaczenie aktywności AIAT; 4. oznaczenie stężenia albumin; 5. oznaczenie stężenia bilirubiny; 6. czas lub wskaźnik protrombinowy; 7. oznaczenie poziomu kreatyniny; 8. oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 9. oznaczenie antygenu HBs; 10. USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 11. badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej) lub oznaczenie wskaźników APRI lub FIB-4; 12. oznaczenie genotypu HCV (z podtypem w przypadku genotypu 1) - jeśli nie było wykonywane wcześniej. Przy czym, dopuszczalne jest odstępianie z oznaczania genotypu w przypadku kwalifikacji do pierwszorazowej terapii pangentypowej. 	<p><u>Komentarz analityczny:</u></p> <p>Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL w badaniach rejestracyjnych do oznaczania HCV RNA stosowano jedynie metody ilościowe. W ChPL Maviret, Vosevi zwiększone stężenie bilirubiny w laboratoryjnym badaniu czynności wątroby było raportowane jako częste działanie niepożądane. Brak informacji o monitorowaniu poziomu albuminy. We wszystkich dokumentach ChPL wskazano na konieczność monitorowania wskaźnika INR u pacjentów leczonych inhibitorami witaminy K.</p> <p>Dodatkowo należy zauważyć, że oznaczenie HCV RNA metodą jakościową jest dostępne w ramach aktualnego programu lekowego B.71. Opis programu lekowego dopuszcza wykonanie takiego badania na etapie monitorowania leczenia po 12 tygodniach od zakończenia leczenia.</p>
Zmiany w zakresie badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 2. Monitorowanie leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: <ol style="list-style-type: none"> a. morfologia krwi, b. oznaczenie aktywności AIAT, c. oznaczenie stężenia bilirubiny, d. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> a. morfologia krwi, b. oznaczenie aktywności AIAT; 	

Zmiana	Proponowane brzmienie*	Podsumowane zmian
	<p>3) w 4 tygodniu:</p> <p>a. oznaczenie stężenia bilirubiny w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, powtórzyć oznaczenia w 8 tygodniu oraz jeżeli dotyczy w 12, 16 i 24 tygodniu;</p> <p>4) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia:</p> <p>a. oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową,</p> <p>b. USG jamy brzusznej.</p> <p>Dopuszczalne jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza rozpoczynającego terapię, odstąpienie od wizyt pacjenta i procedur monitorowania leczenia określonych w punktach 2.2 i 2.3 w trakcie leczenia, jeżeli podczas kwalifikacji w ocenie zaawansowania choroby wątroby wykazano w elastografii sztywność <12,5 kPa lub APRI<1 lub FIB-4<1,3 lub brak histologicznych cech marskości w biopsji wątroby. U takich pacjentów możliwe jest wydanie leków w ilości niezbędnej do zabezpieczenia pełnego czasu terapii o ile nie przekracza 12 tygodni (w zależności od wybranej terapii, indywidualnie przyjętego schematu dawkowania oraz wielkości opakowań poszczególnych leków). Opisana powyżej decyzja lekarza rozpoczynającego leczenie, powinna zostać odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta oraz w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Decyzja ta może zostać zmieniona w trakcie trwania leczenia w przypadku zmiany stanu klinicznego pacjenta lub podejrzenia braku adherencji. Niezależnie od przypadku klinicznego, osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię musi mieć miejsce 12 tygodni po zakończeniu terapii w celu określenia skuteczności zastosowanego leczenia.</p>	
Brak zmian w monitorowaniu programu	Zakres monitorowania programu pozostaje zgodny z aktualnym brzmieniem PL B.71.	Brak zmian.

*Oznaczone kolorem czerwonym treści sygnalizują zmianę w przedmiotowym zakresie.