



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Copegus (rybawiryna)
we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu C**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-RK-4351-5/2012

Data ukończenia: 10 stycznia 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDACTED] – koordynacja i nadzór merytoryczny, ocena analizy klinicznej, ocena analizy wpływu na budżet, inne prace
2. [REDACTED] – ocena analizy klinicznej, ocena analizy ekonomicznej, inne prace
3. [REDACTED] – ocena analizy klinicznej, inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	■		
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■		
[REDACTED]	■		
[REDACTED]	■		

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BORK – Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI95% – (ang. *Confidence Interval*) 95-procentowy przedział ufności

EOT – (ang. *End of Treatment*) odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w momencie zakończenia terapii

EVR – (ang. *Early Virological Response*) wczesna odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 12 tygodniu leczenia

HCV – (ang. *hepatitis C virus*) wirus zapalenia wątroby typu C

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

PegIFN alfa – pegylowany interferon alfa

RVR – (ang. *Rapid Virological Response*) szybka odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 4. tygodniu leczenia

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

SVR – (ang. *Sustained Virologic Response*) trwała odpowiedź wirusologiczna - HCV RNA niewykrywalne (<25 j.m./mL) w 24 tygodnie po zakończeniu terapii

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW-C – wirusowe zapalenie wątroby typu C

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
2.6. Istota problemu decyzyjnego	18
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.2.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.2.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	28
4. Ocena analizy ekonomicznej	29
4.1. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	30
4.3. Obliczenia własne Agencji	30
4.4. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	30
5. Ocena analizy wpływu na budżet	31
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	32
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	33
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	33
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	35
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	35
6. [REDAKOWANE]	35
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	36
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	36
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	36
9.1. Rekomendacje kliniczne	36
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	37
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	37

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	38
11. Opinie ekspertów.....	40
12. Kluczowe informacje i wnioski	40
13. Źródła.....	44
14. Załączniki	45

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 12.11.2012 MZ-PLR-460-16747-4/KWA/12
12.11.2012 MZ-PLR-460-16746-4/KWA/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło) 28.01.2013

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Copegus (rybawiryna), 200 mg, 168 tabl. EAN: 5909990996223

Copegus (rybawiryna), 400 mg, 56 tabl. EAN: 5909990043798

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (B.18.2), wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a:

- Pacjenci z genotypem 1/4
- Pacjenci z genotypem 2/3
- Pacjenci z HIV-HCV
- Pacjenci G1 oraz cEVR uprzednio leczeni

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Copegus (rybawiryna), 200 mg, 168 tabl. EAN: 5909990996223 – ██████████

Copegus (rybawiryna), 400 mg, 56 tabl. EAN: 5909990043798 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ██████████ ■

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche sp. z o.o., ul. Domaniewska 39b, 02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche sp. z o.o., ul. Domaniewska 39b, 02-672 Warszawa, Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Merck Sharp & Dohme Limited

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

- *Merck Sharp & Dohme Limited*
 - *Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o*
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Ministra Zdrowia pismami z dnia 12 listopada 2012 r., znak: MZ-PLR-460-16746-4/KWA/12 oraz MZ-PLR-460-16747-4/KWA/12 (data wpływu do AOTM: 13 listopada 2012 r.), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktów leczniczych:

- Copegus, 400 mg, 56 tabl., tabletki powlekane, EAN:5909990043798,
- Copegus, 200 mg, 168 tabl., tabletki powlekane, EAN: 5909990996223

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. Wraz ze zleceniem przekazano Agencji wnioski refundacyjne firmy Roche Polska sp. z o.o., w których wnioskodawca wystąpił o refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (B.18.2), wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a:

- Pacjenci z genotypem 1/4
- Pacjenci z genotypem 2/3
- Pacjenci z HIV-HCV
- Pacjenci G1 oraz cEVR uprzednio leczeni”.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie wynikające ze zlecenia Ministra Zdrowia, ponieważ w ramach ww. programu lekowego (a także zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) produkt leczniczy Copegus może być stosowany zarówno z pegylowanym interferonem alfa-2a, jak i interferonem alfa-2a.

Do każdego wniosku o objęcie refundacją wnioskodawca załączył identyczne analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, analiza efektywności klinicznej: Peginterferon α -2a (**Pegasys®**) w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferon α -2b w skojarzeniu z rybawiryną w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **grudzień 2010**,
- Analiza ekonomiczna: Peginterferon α -2a (**Pegasys®**) w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferon α -2b w skojarzeniu z rybawiryną w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **grudzień 2010**,
- Analiza wpływu na budżet: Peginterferon α -2a (**Pegasys®**) w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferon α -2b w skojarzeniu z rybawiryną w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **luty 2011**.

Dnia 16 listopada 2012 r. pismem znak: AOTM-RK-4351-5(3)/[REDAKTOWANE]/2012 Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia informując, że przedmiotowe wnioski nie spełniają wymagań określonych w ustawie o refundacji, zapisanych w art. 25 pkt 14 lit. c, ponieważ dołączone analizy (efektywności klinicznej, ekonomiczna oraz wpływu na budżet) dotyczą leku Pegasys (peginterferon α -2a) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Dnia 30 listopada 2012 r. Minister Zdrowia pismem znak: MZ-PRL-460-16747-6/KWA/12 przekazał uzupełnienia firmy Roche. Uzupełnienia zawierały dwa komplety identycznych analiz:

- Analiza problemu decyzyjnego, analiza efektywności klinicznej: Rybawiryna (Copegus®) w skojarzeniu z peginterferon α -2a (Pegasys®) i rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem α -2b w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **grudzień 2010**,
- Analiza ekonomiczna: Rybawiryna (Copegus®) w skojarzeniu z peginterferon α -2a (Pegasys®) i rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem α -2b w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **grudzień 2010**,
- Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej: Rybawiryna (Copegus®) w skojarzeniu z peginterferon α -2a (Pegasys®) i rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem α -2b w terapii przewlekłego WZW C, [REDAKTOWANE], **luty 2011**.

Przekazane komplety analiz były identyczne z poprzednimi w odniesieniu do zawartości – różniły się wyłącznie tytuły na okładkach. Pismem z dnia 6 grudnia 2012 r., znak: AOTM-RK-4351-5(8)/[REDAKTOWANE]/2012 Prezes

Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Copegus względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. Do najważniejszych niezgodności (oprócz braku aktualności przedstawionych danych) należały:

- w przeglądzie systematycznym jako interwencję ocenianą zdefiniowano peginterferon α -2a (pod kątem tej substancji czynnej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych publikacji medycznych),
- w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet stwierdzono niezgodność cen oraz sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (nie wyróżniono nawet oszacowania kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii),
- w analizie ekonomicznej nie oszacowano progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY lub LY jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji,
- w analizie wpływu na budżet nie przedstawiono ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny przedmiotowego produktu lekowego, przy założeniu, że minister zdrowia nie wyda decyzji o objęciu jego refundacją,
- w analizie wpływu na budżet nie odniesiono się do kwestii utworzenia nowej grupy limitowej lub włączenia technologii do już istniejącej grupy limitowej.

Pełna lista niezgodności została zamieszczona w załączniku do niniejszej AWA (załącznik 2). Ponadto w ww. piśmie odniesiono się do problemu wskazania, w którym lek Copegus miałby być refundowany i poinformowano, że Rada w swoim stanowisku i Agencja w swojej rekomendacji odnoszą się do wskazania zawartego we wniosku. Pismem znak: MZ-PLR-460-16747-7/KWA/12 z dnia 06.12.2012 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Copegus, firmy Roche Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. Dnia 2 stycznia 2013 r. Minister Zdrowia przekazał pismem znak: MZ-PLR-460-16747-8/KWA/13 aktualną, krótką (niepełniającą wszystkich wymagań minimalnych) analizę wpływu na budżet dostarczoną przez wnioskodawcę dnia 21 grudnia 2012 r.

W trakcie pracy nad zleceniem zwrócono się o opinie do 5 ekspertów klinicznych, z których 1 udzielił odpowiedzi.

2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

2.3. *Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych*

W Tabeli 1. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych przedstawiono stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM, w których odniesiono się do zasadności i sposobu finansowania produktów leczniczych, które mogą być stosowane w skojarzeniu z produktem leczniczym Copegus

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologia	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
PEGASYS (peginterferon alfa-2a) w leczeniu WZW typu C	Stanowisko RK nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (PEGASYS®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania, z rozszerzeniem wskazań do stosowania peginterferonu alfa-2a o chorych dotychczas nie leczonych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peginterferon α-2a w połączeniu z rybawiryną, stanowią skuteczną i uznaną strategię terapeutyczną w leczeniu przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Jest to terapia wymagająca ścisłego monitorowania, obarczona licznymi działaniami niepożądanymi oraz kosztowna. Obecny sposób finansowania tej terapii zapewnia pacjentom odpowiednią opiekę oraz umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego. Nie przedstawiono dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne zmiany sposobu finansowania peginterferonu α-2a, natomiast koszt terapii dla pacjenta wzrósłby ze względu na brak refundacji rybawiryny w ramach wykazu leków refundowanych. Peginterferon α-2a w połączeniu z rybawiryną jest skuteczny w terapii I rzutu pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i powinien być dostępny w tym wskazaniu w ramach odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	Nie dotyczy.
Victrelis (boceprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”	Stanowisko RP nr 125/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 107/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Victrelis (boceprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T. Rozpoczęcie podawania leku Victrelis powinno być poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną. Dawkowanie leku Victrelis powinno wynosić 3 razy dziennie po 800 mg. Długość terapii powinna zależeć od odpowiedzi wirusologicznej na leczenie. W ramach programu lekowego lek Victrelis powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1 w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Victrelis, boceprewir, 200 mg, kaps. twarda, 336 tabl., EAN 5909990896325 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z interferonem pegylovanym alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p>W ramach wnioskowanego programu lekowego boceprewir powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz. Rozpoczęcie podawania boceprewiru powinno być poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej, tj. u chorych na przewlekłe WZW C z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Victrelis do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, ale nieco gorszym profilu bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p>

<p>Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”</p>	<p>Stanowisko RP nr 126/2012 z dnia 19 listopada 2012 r. Rekomendacja nr 116/2012 Prezesa AOTM dnia 19 listopada 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C)”, leku Incivo (telaprewir) jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, do stosowania u chorych w wieku powyżej 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p>Dawkowanie leku Incivo powinno wynosić 3 razy dziennie po 750 mg. Długość terapii powinna zależeć od odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, z kontrolą po 4 i 12 tygodniach brania leku. W ramach programu lekowego lek Incivo powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której ewentualnie powinny zostać włączone inne podobnie działające leki jak np. Victrelis (boceprevir) z grupy inhibitorów proteaz.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu dzielenia ryzyka i proponuje aby wnioskodawca, podobnie jak w Wielkiej Brytanii, obniżył cenę leku o 15%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki randomizowanych badań klinicznych świadczą o istotnie większej skuteczności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C terapii trójlekowej polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki kod EAN 5909990916436 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Incivo (telaprewir), 375 mg, tabletki powlekane, 42 sztuki, kod EAN 5909990916436 w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1, jako składnika terapii trójlekowej w skojarzeniu z interferonem pegylowanym alfa (pgIFN alfa) i rybawiryną, do stosowania u chorych powyżej 18 roku życia z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera i którzy byli uprzednio leczeni nieskutecznie terapią dwuskładnikową złożoną z pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny, bądź nie byli uprzednio leczeni i stwierdzono u nich genotyp rs 12979869 IL 28 T/T.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, w ramach wnioskowanego programu lekowego telaprewir powinien być dostępny bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej, do której w przyszłości powinny zostać włączone inne podobnie działające leki z grupy inhibitorów proteaz.</p> <p>Wyniki randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w populacji zdefiniowanej szerzej niż wnioskowana, tj. u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) z HCV o genotypie 1, świadczą o istotnie większej skuteczności terapii trójlekowej, polegającej na dodaniu leku Incivo do obecnie stosowanej terapii dwulekowej pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną, ale nieco gorszym profilem bezpieczeństwa niż terapia standardowa.</p> <p>Ponadto Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i uważa za uzasadnioną zmianę sugerowanego przez wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka i podjęcie działań zmierzających do wdrożenia instrumentów umożliwiających dostawę leku dla świadczeniodawcy po obniżonej cenie (w uzasadnieniu rady zasugerowano 15 %), co przełożyłoby się na większą dostępność do leczenia w ramach ocenianego programu</p>
--	--	---	--

2.4. Problem zdrowotny¹

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

B 18.2 Przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HCV (ang. *chronic viral hepatitis C*)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. hepatitis C virus), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez > 6 miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje zmiany martwiczo-zapalne.

Epidemiologia

Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 000 osób. Rocznie rozpoznaje się w Polsce około 2 000 nowych zakażeń HCV (Szczekliki 2011).

Najczęstszym spotykanym w Polsce genotypem wirusa jest genotyp 1, z czego zdecydowanie dominuje genotyp 1b (Chlabcicz 2008). Poziom rozpowszechnienia genotypu 1 waha się w zależności od źródła. W opracowaniu z 1999 r. wyniósł on 80%, a w opracowaniu z 2008 r. 57,5% (Stańczak 1999, Chlabcicz 2008). Struktura rozpowszechnienia danego genotypu zależy od drogi zakażenia – genotyp 1 jest najczęstszy wśród osób zakażonych poprzez transfuzję krwi (68,8%), a drugi co do częstości występowania w populacji pacjentów przyjmujących narkotyki drogą dożylną (34,8%). W tej grupie dominującym genotypem jest genotyp 3 (56,6%) (Chlabcicz 2008).

Na rokowanie i przebieg zakażenia HCV ma wpływ obecność innych chorób. Szczególną rolę odgrywa tu koinfekcja z HIV. Z powodu podobnych dróg rozprzestrzeniania się obu wirusów zakażenie to często współistnieje. Współistnienie zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV w Polsce jest szacowane na ok. 60-70% (Ingot 2007). W literaturze światowej szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych około 25% zakażonych HIV jest jednocześnie zakażonych HCV (Strader 2005). Na podstawie tych danych liczbę osób zakażonych HCV i HIV w Polsce można szacować na 16 200-18 900. Najczęściej zakażenia te współwystępują u chorych zakażonych drogą krwiopochodną (Soriano 2010), dochodząc do 70-90% wśród osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną. Współwystępowanie HIV zmniejsza prawdopodobieństwo samoistnego wyeliminowania wirusa, pogarsza rokowanie pacjentów zakażonych HCV, doprowadza do szybszego rozwoju włóknienia wątroby i zmniejsza odpowiedź na klasyczne schematy leczenia. Przyjmuje się, że po rocznej terapii pegylowanym interferonem alfa z rybawiryną eradykację wirusa udaje się osiągnąć jedynie u 40% pacjentów HIV-dodatnich (Soriano 2010).

Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych HCV wynosi 30-60% (Szczekliki 2011).

Zdaniem ekspertów bardzo trudnym zadaniem jest oszacowanie populacji docelowej określonej w programie lekowym. Szacunki pacjentów uprzednio leczonych którzy mieliby być poddani terapii trójlekowej w ramach programu lekowego wahają się od 300 do 1440 osób rocznie, zaś pacjentów wcześniej nieleczonych od 300 do 600 osób rocznie.

Etiologia i patogenez

Przyczyną WZW-C jest zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV). Jest to wirus pierwotnie hepatotropowy z rodziny Flaviviridae. Istnieje 6 głównych znanych genotypów wirusa. Typ wirusa ma wpływ na jego lekowrażliwość. Czynniki wpływającymi na przejście zapalenia w stan przewlekły są: zakażenie związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonej krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek > 40 lat w chwili zakażenia, stan upośledzenia odporności (w tym zakażenie HIV) (Szczekliki 2011). Do zakażenia wirusem dochodzi zazwyczaj drogą pozajelitową, ale możliwe jest również zakażenie drogą wertykalną oraz poprzez kontakt płciowy z osobą zakażoną (Flisiak 2010). Z danych z 2010 r., które przedstawił konsultant krajowy w dziedzinie epidemiologii wynika, że **w Polsce do zakażenia HCV dochodzi głównie podczas procedur medycznych** – aż 48 % wszystkich przypadków zakażeń. W 42 % przypadków droga zakażenia wirusem nie jest znana, 5,8 % infekcji HCV ma związek z dożylnym wstrzykiwaniem narkotyków, a 1,9 % z zabiegami wykonywanymi przy tatuażu, zabiegami kosmetycznymi, kolczykowaniu. Wirus wnika do komórek wątrobowokomórkowych, gdzie następnie się namnaża. Mechanizm rozwoju martwicy hepatocytów w przebiegu zakażenia HCV nie jest w pełni poznany. Do niszczenia hepatocytów dochodzi w wyniku aktywacji swoistych i nieswoistych mechanizmów immunologicznych.

¹ Źródło: Victrelis 2012

Obraz kliniczny

W większości przypadków zakażenie HCV ma przebieg wolny i bezobjawowy. Zakażenie w 50-85% przypadków przechodzi w stan przewlekły, który stopniowo doprowadza do rozwoju niewydolności wątroby. W fazie ostrego zakażenia u niektórych pacjentów dochodzi do rozwoju żółtaczk z towarzyszącymi objawami wirusowej infekcji ogólnoustrojowej, takim jak osłabienie, obniżone łaknienie, nudności, wzdęcia, słabo nasilone bóle w prawym podżebrzu. Przypadki nadostrego lub piorunującego zapalenia HCV są sporadyczne (<1%) (Szczeklik 2011, Shephard 2005).

Pierwszymi objawami przewlekłego WZW-C są często takie niespecyficzne objawy jak osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, objawy przypominające chorobę Raynauda, obniżony nastrój, objawy niewydolności wątroby. Wśród objawów niewydolności wątroby należy wymienić męczliwość, stan podgorączkowy, utratę masy ciała, zmniejszenie masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, świąd skóry, żółtaczkę, naczyniaki gwiaździste, teleangiektazje, rumień dłoniowy, poszerzone żyły krążenia obocznego, wodobrzusze, powiększanie śledziony (Szczeklik 2011, Flisiak 2010). Wnioskodawca w swoich materiałach przedstawia częstość występowania pozawątrobowych manifestacji WZW-C na podstawie publikacji Stefanovej-Petrovej (Stefanova-Petrova 2007). Najczęściej odnotowywane jest zmęczenie (59,6%) i zajęcie nerek (25%), następnie cukrzyca typu 2 (22,8%), parestezje (19,9%), bóle stawów (18,4%), płamicę (17,6%) zwłóknienie płuc (15,4%), zaburzenia funkcji tarczycy (14,7%) oraz objaw Raynauda (11,8%).

W ciągu 20 lat u 5% chorych na WZW-C dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego (Szczeklik 2011).

Klasyfikacja

Nie istnieje skala lub klasyfikacja używana w celu oceny zakażenia HCV. Istnieje jednak szereg skal do oceny jednego z następstw wirusowego zapalenia wątroby – włóknienia oraz nasilenia samego zapalenia. Wśród nich należy wymienić specjalnie zaprojektowane skale dla pacjentów zakażonych HCV, skalę Metavir, skalę Scheuer'a, skalę Knodell oraz skalę Ishak, będącą modyfikacją histologicznej skali Knodell. Poniżej przedstawiono bardziej szczegółowo skalę Scheuer'a ze względu na jej specyficzność względem opisywanego problemu medycznego. Jest to skala, która służy do oceny biopsji wątroby. Istnieją przeliczniki wyniku nieinwazyjnego fibrotestu na skalę Metavir. Skala Scheuer'a składa się z dwóch podskal. Jedna z nich pozwala na ocenę aktywności zapalenia, które uznaje się za stan predysponujący do rozwoju zwłóknienia (podskala A, *grading*), a druga na ocenę zwłóknienia (podskala F, *staging*).

Diagnostyka

Kluczową rolę w diagnostyce WZW-C odgrywają badania serologiczne, ponieważ pozwalają na potwierdzenie tej konkretnej etiologii obserwowanych objawów. Diagnostykę rozpoczyna się od oznaczenia przeciwciał anti-HCV. W wypadku otrzymania wyniku pozytywnego w celu potwierdzenia obecności wirusa wykonuje się oznaczenia ilościowe i jakościowe RNA HCV metodą PCR. Obecność materiału genetycznego wirusa wskazuje na aktywne zakażenie. Oznaczenie anti-HCV może być fałszywie ujemne w przypadku osób z upośledzoną odpornością. Przewlekłe WZW-C rozpoznaje się, gdy potwierdzona zostanie obecność RNA HCV we krwi przez okres powyżej 6 miesięcy, a w biopsji wątroby wystąpią zmiany martwiczo-zapalne (Szczeklik 2011).

W diagnostyce ważną rolę odgrywają również oznaczenia enzymów wątrobowokomórkowych (ALT, AST) oraz badania obrazowe w celu oceny struktury wątroby oraz wykluczenia obecności raka wątrobowokomórkowego u osób przewlekle zakażonych (Szczeklik 2011).

W dalszej części diagnostyki należy określić genotyp wirusa, co, wraz z poziomem wirēmii i stopniem zwłóknienia wątroby, pozwala na przewidzenie skuteczności leczenia oraz na określenie czasu jego trwania. Obecnie poszukuje się kolejnych parametrów, które pozwoliłyby na dokładniejsze przewidywanie odpowiedzi wirusologicznej. Wśród innych parametrów wymienia się wiek pacjentów, stopień zwłóknienia wątroby, otyłość, stopień stłuszczenia wątroby, stężenie cząsteczek cholesterolu o niskiej gęstości, stężenie gammaglutamylotranspeptydazy, oporność na insulinę, wyjściową wirēmii (Chayama 2011).

Jednym z parametrów predykcyjnych jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)) dla genu kodującego interleukinę 28B (IL28B). Interleukina 28 jest chemokiną, która występuje w dwóch formach A i B i odgrywa bardzo ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu człowieka na zakażenie wirusowe. Udowodniono, że zmienność genetyczna genu dla IL28B jest jednym z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników determinujących kontrolę WZW-C, szczególnie u pacjentów zakażonych genotypem wirusa 1 i 4. Określenie polimorfizmu dla genu IL28B służy określaniu indywidualnej odpowiedzi na leczenie za pomocą rybawirynej i pegylowanego interferonu alfa. Istnieją doniesienia o jego użyteczności rokowniczej dla leczenia potrójną terapią z włączeniem inhibitorów proteaz (Poordad 2011). W

polimorfizmie dla miejsca rs12979860 występują 3 możliwe genotypy: C/C, C/T, T/T. Genotyp C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu pegylowanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną niż genotyp T/T oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV w porównaniu do genotypu C/T oraz T/T (Ge 2009). Istnieją również inne polimorfizmy wykazujące związek z odpowiedzią immunologiczną pacjentów zakażonych HCV. Wśród nich należy wymienić polimorfizm IL-28B rs8099917 (Suppiah 2009).

Osoby zakażone HCV powinny być systematycznie monitorowane w kierunku raka wątrobowokomórkowego. Co 24 miesiące należy u nich oznaczać stężenie α -fetoproteiny (AFP) oraz wykonywać USG wątroby. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w przebiegu dalszej diagnostyki należy pacjenta skierować na trójfazowe badanie kontrastowe TK, MR z kontrastem lub USG z kontrastem (Polska Grupa Ekspertów HCV 2010).

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest eliminacja zakażenia. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirerii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby (Pawłowska 2006).

W leczeniu standardem jest podawanie pegylowanego interferonu alfa (PegIFN alfa) w skojarzeniu z rybawiryną w okresie od 24 do 48 miesięcy. Stosowane są dwa rodzaje PegIFN alfa - interferon pegylowany alfa-2a oraz interferon pegylowany alfa-2b (PegIFN beta). U dorosłych dawka początkowa PegIFN alfa-2a wynosi 180 μ g, natomiast PegIFN alfa-2b wynosi 1,5 μ /kg w skojarzeniu z rybawiryną w dawce dobowej 800-1200 mg (zależnie od masy ciała i genotypu). Na długość leczenia mają wpływ genotyp wirusa, wielkość wirerii oraz odpowiedź na terapię po 4-24 tygodniu terapii. W pierwszej kolejności do leczenia należy kwalifikować chorych z zaawansowanym zwłóknieniem, oczekujących na przeszczep wątroby, hemodializowanych, zakażonych HBV lub HIV, z objawową krioglobulinemią, z reaktywacją zakażenia HCV (Szczeklik 2011, Wielka Interna, Flisiak 2010). Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia u blisko 50% pacjentów zakażonych genotypami 1 lub 4 oraz u 80% zakażonych genotypami 2 lub 3 nie wykrywa się HCV RNA (Wielka Interna, Flisiak 2010).

Najbardziej rozpowszechniony w Polsce genotyp 1 wirusa jednocześnie najslabiej reaguje na obecnie stosowane metody leczenia. W wypadku zakażonych tym genotypem wirusa decyzja o postępowaniu leczniczym zależy od obrazu histopatologicznego biopsji wątroby. Jeżeli nie stwierdza się zwłóknienia (F0 w skali Metavir) lub jest ono ograniczone tylko do przestrzeni wrotnych (F1 w skali Metavir), chorego poddaje się obserwacji i nie wdraża się leczenia farmakologicznego. Leczenie rozpoczyna się w przypadku bardziej zaawansowanego – okołowrotnego (F2) i przęsłowego (F3) zwłóknienia (Szczeklik 2011).

Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV podkreślają, że należy dążyć do rozpoczęcia leczenia na wczesnych etapach choroby ze względu na większą skuteczność takiej terapii. Ekspersi określają również grupy priorytetowe w leczeniu w przypadku ograniczonej dostępności leków. Wśród nich znajdują się pacjenci z zaawansowanym procesem chorobowym ($S > 1$), z reaktywacją zakażenia HCV, oczekujący na przeszczepienie wątroby lub po tym zabiegu, hemodializowani, zwłaszcza oczekujący na przeszczepienie nerki, współzakażeni HBV lub HIV, z objawową krioglobulinemią. Ekspersi dookreślają dokładnie, jaki powinien być czas leczenia w zależności od różnych czynników. Poniżej opisano jedynie schemat leczenia zakażenia genotypem 1 wirusa. Według wytycznych chorzy z niską wyjściową wirerią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR), powinni być leczeni 24 tygodnie. Pozostali chorzy, którzy uzyskują negatywną wirerię po 12 tygodniach leczenia (cEVR) oraz kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej powinni być leczeni 48 tygodni. 72 tygodnie powinni być leczeni chorzy, u których po 12 tygodniach leczenia wireria obniża się o co najmniej $2 \log_{10}$ ustępując po 24 tygodniach leczenia (pEVR), chorzy w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywną wirerię po 12 tygodniach leczenia (cEVR) oraz chorzy z wyrównaną marskością wątroby. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się HCV RNA w surowicy (SVR). Leczenie należy przerwać po 12 tygodniach, jeśli wireria w surowicy się nie zmniejszyła o co najmniej $2 \log_{10}$ lub po 24 tygodniach, jeśli wireria jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad $2 \log_{10}$. W przypadku zaburzeń odporności można od tej zasady odstąpić (u zakażonych HIV, u leczonych immunosupresyjnie itp.) (Polska Grupa Ekspertów HCV 2010).

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku ostrego zakażenia HCV do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi w 15-50% przypadków w zależności od genotypu. U pozostałych zapalenie przechodzi w postać przewlekłą. U przewlekle zakażonych do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi rzadko – u około 0,02% rocznie (Szczeklik 2011). Z tych pacjentów

u 5-20% w ciągu 20-25 lat rozwinię się marskość wątroby. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Rokowanie zależy od rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy, zapalenie tarczycy, błoniasto-rozplemowe 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 (Szczeklik 2011). Na rokowanie co do wystąpienia SVR ma wpływ zdolność chorej osoby do aktywacji mechanizmów immunologicznych mających na celu zwalczyć zakażenie. Jedną z kluczowych substancji w tym procesie jest IL 28B. Okazało się, że od polimorfizmu genu dla IL 28B w miejscu rs12979860 zależy odsetek pacjentów, u których wystąpi szybka odpowiedź wirusologiczna oraz trwała odpowiedź wirusologiczna przy leczeniu pegylovanym interferonem alfa 2a lub 2b w połączeniu z rybawiryną. Genotyp IL 28B rs12979860 C/C wiąże się z dwukrotnie wyższą częstością wystąpienia szybkiej odpowiedzi wirusologicznej oraz trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz trzykrotnie wyższą częstością samoistnej eliminacji zakażenia HCV (Ge 2009). Rokowanie w przewlekłym zakażeniu HCV 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*) (Martinot-Peignoux 1995).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach *in vitro* działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Podawana jest wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. W Tabeli 2 przedstawiono charakterystykę produktu leczniczego Copegus.

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Copegus, 200 mg, 168 tabl. EAN: 5909990996223 Copegus, 400 mg, 56 tabl. EAN:5909990043798
Substancja czynna	rybawiryna
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydu o potwierdzonym w badaniach <i>in vitro</i> działaniu przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nie wiadomo jaki jest mechanizm przeciwwirusowego działania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a przeciwko HCV.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 grudnia 2005 r. (Copegus, 200 mg) 5 kwietnia 2007 r. (Copegus, 400 mg)
Wskazanie rejestracyjne	Copegus przeznaczony jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a. Nie stosować w monoterapii. Podanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z pegylovanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa-2a jest wskazane u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się w surowicy HCV-RNA, w tym u osób z wyrównaną marskością wątroby. Leczenie skojarzone z peginterferonem alfa-2a jest również wskazane u pacjentów ze współistniejącym klinicznie stabilnym zakażeniem HIV, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby. Copegus w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a jest wskazany u pacjentów uprzednio nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem alfa (pegylovanym lub niepegylovanym), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.
Wskazanie zgodne z proponowanym programem	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2): u dorosłych w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa lub interferonem alfa.

lekowym																																				
Wskazanie z wniosku refundacyjnego	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (B.18.2), wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z genotypem 1/4 • Pacjenci z genotypem 2/3 • Pacjenci z HIV-HCV • Pacjenci G1 oraz cEVR uprzednio leczeni 																																			
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie i schemat dawkowania zgodny z ChPL . Dokładna dawka i długość leczenia zależą od rodzaju podawanego interferonu. <u>Dawkowanie produktu Copegus w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2a u pacjentów zakażonych HCV</u> <table border="1" data-bbox="491 488 1439 1115"> <thead> <tr> <th>Genotyp</th> <th>Dawka dobową</th> <th>Okres leczenia</th> <th>Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*</td> <td><75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg</td> <td>24 tygodnie lub 48 tygodni</td> <td>5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*</td> <td><75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg</td> <td>48 tygodni</td> <td>5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 4 z RVR*</td> <td><75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg</td> <td>24 tygodnie lub 48 tygodni</td> <td>5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 1 lub 4 bez RVR*</td> <td><75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg</td> <td>48 tygodni</td> <td>5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**</td> <td>800 mg ^(a)</td> <td>16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie</td> <td>4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**</td> <td>800 mg</td> <td>24 tygodnie</td> <td>4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)</td> </tr> <tr> <td>Genotyp 2 lub 3 bez RVR**</td> <td>800 mg</td> <td>24 tygodnie</td> <td>4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA niewykrywalny) w 4. i 24. tygodniu **RVR – szybka odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA ujemny) w 4. tygodniu niska wiremia: ≤800 000 j.m./ml; wysoka wiremia: >800 000 j.m./ml (a) Nie jest jasne czy po zastosowaniu większej dawki produktu Copegus (np. 1000 mg lub 1200 mg/dobę, w zależności od masy ciała) występuje większy odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), niż po zastosowaniu dawki 800 mg/dobę, jeśli leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.</p> <p><i>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C – pacjenci wcześniej leczeni</i> Zalecaną dawką produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a w dawce 180 µg podawanej raz w tygodniu, jest 1000 mg lub 1200 mg na dobę dla pacjentów o masie ciała odpowiednio < 75 kg lub ≥ 75 kg, niezależnie od genotypu. Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu. Zalecany całkowity czas terapii wynosi 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie peginterferonem i rybawiryną, to zaleca się, aby całkowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie</p> <p><i>Współistniejące zakażenia HIV-HCV</i> Zalecana dawka produktu Copegus, stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a podawanym raz w tygodniu przez 48 tygodni w dawce 180 mikrogramów, wynosi: -pacjenci zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg: 1000 mg na dobę -pacjenci zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała ≥75 kg: 1200 mg na dobę -pacjenci zakażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg na dobę.</p>				Genotyp	Dawka dobową	Okres leczenia	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg	Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)	Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)	Genotyp 4 z RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)	Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)	Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)	Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)	Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Genotyp	Dawka dobową	Okres leczenia	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg																																	
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)																																	
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)																																	
Genotyp 4 z RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)																																	
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	<75 kg m.c.= 1000 mg ≥75 kg m.c.= 1200 mg	48 tygodni	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem) 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)																																	
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią i RVR**	800 mg ^(a)	16 tygodni ^(a) lub 24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)																																	
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią i RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)																																	
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	800 mg	24 tygodnie	4 x 200 mg (2 rano, 2 wieczorem) 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)																																	
Przeciwwskazania	-Nadwrażliwość na rybawirynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą pomocniczą, -Okres ciąży - nie należy rozpoczynać stosowania produktu Copegus u kobiet przed uzyskaniem negatywnego wyniku próby ciążowej. - Okres karmienia piersią - Rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie. - Ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby. - Hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwińkowa). - Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2a jest przeciwwskazane u pacjentów współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby i zmianami ≥6 w skali Child-Pugh, chyba że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało spowodowane wyłącznie przez takie leki, jak atazanawir i indynawir.																																			

Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE
-----------------------	-----

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	■■■■■ zł (Copegus, 200 mg) ■■■■■ zł (Copegus, 400 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	wnioskodawca nie sprecyzował grupy limitowej dla produktu leczniczego Copegus
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Zgodnie z art. 15 pkt. 2 ustawy o refundacji "do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności."

Obecnie istnieje grupa limitowa „1075.0, Ribavirinum”, w której znajduje się lek Rebetol. Należy zauważyć jednak, że zgodnie z rejestracją (patrz: Tabela 6) produkt leczniczy Rebetol stosowany może być wyłącznie w skojarzeniu z pegylovanym lub niepegylovanym interferonem alfa-2b. Produkt leczniczy Copegus zarejestrowany jest do leczenia w skojarzeniu z pegylovanym lub niepegylovanym interferonem alfa-2a, a zatem pomimo tej samej nazwy międzynarodowej, skuteczności oraz działania terapeutycznego, leki te różnią się wskazaniem.

Opis istniejącego programu lekowego, w ramach którego lek Copegus miałby być refundowany

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego dotyczące stosowania leku Copegus

Nazwa programu	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)
Cel programu	1. Eradykacja zakażenia 2. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C 3. Zmniejszenie ryzyka rozwoju niekorzystnych następstw zakażenia – marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego 4. Poprawa jakości życia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C 5. Ograniczenie ryzyka rozprzestrzeniania się zakażenia.
Kryteria włączenia do programu (dot. leczenia rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem α 2a)	Chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C lub z wyrównaną marskością wątroby oraz chorzy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym, powyżej 18 roku życia, u których stwierdza się : • Obecność wirerii HCV w surowicy krwi lub tkance wątrobowej; • Obecność przeciwciał anti-HCV; • Zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą. Niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności anti-HCV. Niewyrównana marskość wątroby. Ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa. Niewyrównana cukrzyca insulinozależna Choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1)

	<p>Niewyrównana nadczynność tarczycy Retinopatia (po konsultacji okulistycznej) Padaczka (po konsultacji neurologicznej) Czynne uzależnienie od a alkoholu lub środków odurzających. Cięża lub karmienie piersią. Czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej). Choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej, hematologicznej)</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie i sposób podania zgodny z ChPL : <u>Interferon pegylowany α 2a:</u> 180 mcg/tydzień lub 135 mcg/tydzień u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi ChPL. <u>Rybawiryna:</u> Genotyp 1 lub 4 wirusa: 1000mg/doba u pacjentów o masie poniżej 75 kg 1200mg/doba u pacjentów o masie powyżej 75 kg Genotyp 2 i 3 wirusa: 800mg/doba niezależnie od masy pacjenta</p>
Monitorowanie leczenia	<p><u>Genotyp wirusa 1 i 4:</u> W 1 dniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT, próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; W 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT; W 4 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych telaprewirem oraz (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiramią, poniżej 600 000 IU/ml W 8 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową u świadczeniobiorców leczonych boceprewirem W 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu: oznaczenie kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu fT4 W 12 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metodą ilościową W 24 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową; oznaczenie poziomu AFP. Na zakończenie leczenia w 24 albo w 48 tygodniu: oznaczenie poziomu GGTP, oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej, oznaczenie poziomu kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu fT4, oznaczenie poziomu AFP, proteinogram, oznaczenie poziomu PCR HCV metodą ilościową lub jakościową, USG jamy brzusznej. Po 24 tygodniach od zakończenia leczenia – w 48 albo 72 tygodniu: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową. <u>Genotyp wirusa 2 i 3:</u> W 1 dniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT, próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; W 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu: morfologia krwi, oznaczenie poziomu AIAT; W 12, 24 tygodniu: oznaczenie kreatyniny, oznaczenie poziomu kwasu moczowego, oznaczenie poziomu TSH, oznaczenie poziomu fT4 W 24 tygodniu: oznaczenie poziomu GGTP, oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej, oznaczenie poziomu AFP, proteinogram, oznaczenie poziomu PCR HCV metodą ilościową lub jakościową, USG jamy brzusznej W 48: oznaczenie PCR HCV metoda ilościową lub jakościową.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Ujawnienie któregokolwiek z kryteriów wykluczenia kwalifikacji do programu, Działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia w opinii lekarza prowadzącego terapię lub zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.</p>

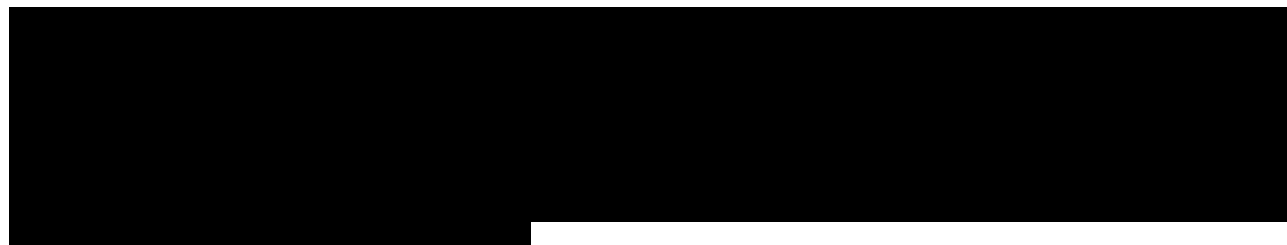
2.6. Istota problemu decyzyjnego

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych, standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną (patrz: 3.1. Alternatywne technologie medyczne). Obecnie refundowane (patrz: Tabela 9) są:

- terapia dwulekowa pegylowanym interferonem alfa 2b (produkty lecznicze PegIntron) w skojarzeniu z rybawiryną (Rebetol)
- pegylowany interferon alfa 2a (produkty lecznicze Pegasys).

Pegylowany interferon alfa 2a podawany jest przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Refundowany obecnie jedyny produkt leczniczy zawierający rybawirynę – Rebetol jest zarejestrowany wyłącznie w skojarzeniu z pegylowanym lub niepegylowanym interferonem alfa 2b (patrz: Tabela 6). Jedynym zarejestrowanym produktem leczniczym zawierającym rybawirynę do stosowania w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a jest nieznaną się obecnie na wykazie leków refundowanych Copegus.

Do 30 czerwca 2012 r. leczenie pegylowanym (i niepegylowanym) interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawiryne w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów (Załącznik nr 1h do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku). Od 1 lipca 2012 r. rybawiryra (Copegus) nie jest finansowana ze środków publicznych a koszt jej stosowania pokrywa świadczeniodawca.



Reasumując, intencją wnioskodawcy jest

Tabela 6. Zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego zawierającego rybawiryne aktualnie refundowaną w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Wskazania zarejestrowane (dla WZW C u dorosłych)
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	<u>Schemat dwulekowy</u> Preparat Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i powyżej oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii. W przypadku podjęcia leczenia skojarzonego z zastosowaniem preparatu Rebetol należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego interferonu alfa-2b i peginterferonu alfa-2b. Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania preparatu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Agencja przeprowadziła przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (wytyczne wydane w języku polskim lub angielskim, od 2005 r.; patrz: Tabela 7), opinii ekspertów klinicznych (odpowiedzial 1 z 5 ekspertów proszonych o opinię; patrz: Tabela 8) oraz leków refundowanych w leczeniu WZW C (patrz: Tabela 9) (Vitreliis 2012). Wzięto również pod uwagę informacje o komparatorach przyjętych w ocenach

HTA prowadzonych w innych, zagranicznych Agencjach HTA, pochodzących z opublikowanych raportów, analiz weryfikacyjnych lub rekomendacji refundacyjnych (patrz: rozdz. 9.2.).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych, standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną. W szczególnych subpopulacjach, m.in. u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, również zaleca się zastosowanie wspomnianej terapii dwulekowej, w innych dawkach i przy innym czasie leczenia, po rozważeniu dodatkowych czynników wpływających na prawdopodobieństwo powodzenia leczenia. **Wytyczne nie różnicują wskazań do zastosowania pegylowanego interferonu alfa 2a i pegylowanego interferonu alfa 2b. Nie ma obecnie jednoznacznych dowodów przewagi żadnego z wymienionych interferonów.**

Obecnie w Polsce chorzy na przewlekłe WZW-C leczeni są w ramach programu zdrowotnego (lekowego) *B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*. W ramach programu dorosłym świadczeniobiorcom chorym na przewlekłe WZW-C, spełniającym ściśle określone kryteria włączenia (Załącznik 1), w pierwszej linii leczenia podawane są interferony pegylowane alfa w skojarzeniu z rybawiryną. W szczególnych przypadkach (m.in. przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na rybawirynę) interferony pegylowane alfa są podawane w monoterapii. W przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa stosowany jest interferon rekombinowany alfa. Do leczenia interferonem naturalnym kwalifikuje niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem pegylovanym lub interferonem rekombinowanym (z potwierdzoną celowością ponownego rozpoczęcia leczenia), nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego, zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby.

W niektórych przypadkach wytyczne przewidują możliwość zastosowania w terapii dwulekowej interferonu niepegylowanego, jednak podkreśla się, że wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność interferonu pegylowanego. W aktualnie działającym programie leczenia przewlekłego WZW C niepegylowany interferon rekombinowany stosowany jest „w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego”, a naturalny interferon alfa – w przypadku niepowodzenia leczenia interferonem pegylovanym lub rekombinowanym, nietolerancji i innych działań niepożądanych po stosowaniu wspomnianych interferonów oraz zaawansowanego zwłóknienia lub wyrównanej marskości wątroby. Jednak ze względu na fakt, że rybawiryna może być stosowana wyłącznie w skojarzeniu z interferonem (pegylovanym lub niepegylovanym), pacjenci niekwalifikujący się do podania interferonu nie stanowią populacji docelowej dla tego leku.

W odniesieniu do powtarzania leczenia przeciwwirusowego (re-terapii) pacjentów, u których nastąpił nawrót lub brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie, zasadniczo nie zaleca się powtórnego leczenia peginterferonem alfa z rybawiryną, natomiast re-terapię w tym schemacie można rozważyć w przypadku nagłych wskazań lub suboptymalności wcześniejszego leczenia (np. niestosowanie się pacjenta do reżymu terapeutycznego, wcześniejsze leczenie interferonem niepegylovanym lub interferonem w monoterapii).

Z treści najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, zrewidowanych po dopuszczeniu do obrotu w poszczególnych krajach inhibitorów proteazy serynowej – telaprewiru i boceprewiru - wynika, że w leczeniu większości pacjentów przewlekłe zakażonych genotypem 1 HCV terapia trójlekowa telaprewirem lub boceprewirem, w skojarzeniu z pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną, jest wprowadzana jako nowy standard, który zastępuje dotychczasowy standard, jakim była terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa i rybawiryną. Terapia dwulekowa, w świetle niektórych wytycznych, może pozostać terapią standardową w niektórych subpopulacjach „szczególnych” (np. współistniejące zakażenie HIV).

Reasumując, z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, opinii eksperta i przeglądu leków aktualnie refundowanych w leczeniu przewlekłego zakażenia WZW C wynika, że standardowym leczeniem jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (2a lub 2b) z rybawiryną. Jest to terapia jednocześnie najskuteczniejsza (do czasu wprowadzenia inhibitorów proteazy serynowej – genotyp 1 HCV), najczęściej stosowana, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz najtańsza.

W tabelach poniżej zestawiono szczegółowe dane dotyczące leczenia przewlekłego WZW C, pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów i aktualnego wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.) oraz wskazań rejestracyjnych produktów leczniczych aktualnie finansowanych w leczeniu przewlekłego WZW C w Polsce.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłego WZW C

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
REKOMENDACJE POLSKIE		
Polska	Polska Grupa Ekspertów HCV, 2011 [PGE HCV 2011]	Standardowo: terapia dwulekowa - interferon (zwłaszcza pegylowany) i rybawiryna Nowe opcje (genotyp 1): <ul style="list-style-type: none"> • terapia trójlekowa: pegylowany interferon alfa + rybawiryna + boceprewir • terapia trójlekowa: pegylowany interferon alfa + rybawiryna + telaprewir
REKOMENDACJE ZAGRANICZNE		
USA	Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012 [DVA 2012]	Standardowo zalecana jest terapia dwulekowa peginterferonem alfa (2a lub 2b) i rybawiryną . U pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV zaleca się terapię trójlekową boceprewirem lub telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią dwulekową.
USA	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2011 [AASLD 2011]	[Wytyczne zrewidowano po pojawieniu się nowych terapii - leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu (DAA – <i>direct-acting antiviral agents</i>) - w czasie, w którym dane dotyczące tych leków są jeszcze ograniczone. Wytyczne zawierają przegląd terapii aktualnie uważanych za optymalne w odniesieniu do pacjentów przewlekle zakażonych genotypem 1 HCV, lecz nie obejmują zagadnień wskazań do leczenia ani szczególnych subpopulacji pacjentów.] Standardowa opieka nad pacjentami zakażonymi HCV polega na stosowaniu terapii dwulekowej peginterferonem oraz rybawiryną . W leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, wcześniej nieleczonych, jak i uprzednio leczonych terapią dwulekową rekomendowane są nowe leki: telaprewir i boceprewir. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie standardowym interferonem alfa lub peginterferonem alfa w połączeniu lub bez rybawiryny (<i>prior null responders</i>) rekomendowany jest wyłącznie telaprewir. U pacjentów, u których w leczeniu inhibitorem proteazy nie uzyskano SVR, u których nastąpił przełom wirusologiczny lub nawrót, nie powinno się podawać kolejnej terapii innym inhibitorem proteazy.
Europa	European Association for the Study of the Liver (EASL), 2011 [EASL 2011]	Standardem leczenia przewlekłego WZW C jest połączenie pegylowanego interferonu alfa (2a lub 2b) z rybawiryną W połączeniu z rybawiryną może być stosowany każdy z pegylowanych IFN alfa, tj. 2a i 2b (<u>brak jednoznacznych dowodów przewagi któregoś z nich</u>). <u>Leczenie po nawrocie lub niepowodzeniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV, u których nie nastąpiła eradykacja HCV po standardowej terapii pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną zasadniczo nie powinni być poddawani powtórnej terapii w tym schemacie (niskie odsetki powodzenia reterapii) • W/w pacjenci powinni oczekiwać na rejestrację nowych terapii, np. inh bitorów proteazy HCV w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. • Można powtórzyć leczenie pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w przypadkach nagłych wskazań do terapii lub dowodów nieprawidłowości w poprzedniej terapii (skutkujących przyjęciem niewystarczającej dawki któregoś z leków) • Nie zaleca się prowadzenia terapii podtrzymującej niskimi dawkami pegylowanego interferonu alfa <u>Szczególne subpopulacje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • współistniejące zakażenie HIV: standardowe leczenie takie jak w monoinfekcji HCV, przy innym dawkowaniu rybawiryny i w przypadki zakażenia genotypem 1 – możliwa konieczność wydłużenia czasu leczenia • współistniejące zakażenie HBV: standardowe leczenie takie jak w monoinfekcji HCV; w przypadku istotnego poziomu replikacji HBV wskazana jednoczesna terapia analogiem nukleozydu/nukleotydu • pacjenci hemodializowani: monoterapia pegylowanym interferonem; u wybranych pacjentów możliwość połączenia z dobranymi indywidualnie dawkami rybawiryny <u>Oczekiwane nowe terapie:</u> Przewiduje się, że telaprewir i boceprewir prawdopodobnie zostaną zarejestrowane w ciągu kilku najbliższych miesięcy przez EMA i FDA [co rzeczywiście nastąpiło – przyp. analityka], co radykalnie zmieni strategię leczenia pacjentów z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 HCV.

Australia	Australian Society for HIV Medicine (ASHM), 2010 [ASHM 2010]	<u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> Standardem jest leczenie pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną . Odsetki odpowiedzi na taką terapię są wyższe, niż w przypadku stosowania interferonów niepegylowanych.
Wielka Brytania	British HIV Association (BHIVA), 2010 [BHIVA 2010]	<u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> <ul style="list-style-type: none"> dla wszystkich genotypów leczenie powinno być prowadzone z zastosowaniem pegylowanego interferonu z rybawiryną; można zastosować erytropoetynę lub czynniki wzrostu, jeśli jest to wskazane, dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy <u>nie odpowiedzieli na standardową terapię lub w nawrocie</u> są ograniczone; rozpatrując możliwość re-terapii należy wziąć pod uwagę szereg czynników determinujących prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi; kontynuacja leczenia z podwojeniem dawki peginterferonu ani leczenie podtrzymujące peginterferonem nie jest zalecane.
Wielka Brytania	PRODIGY*, 2010 [PRODIGY 2010]	Do leczenia WZW C zarejestrowane są dwa schematy skojarzone: <ul style="list-style-type: none"> peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną, peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną.
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2010 [CDC 2010]	Leczeniem z wyboru osób z przewlekłym WZW C jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną . Świadczeniodawcy powinni zasięgać konsultacji ze specjalistami posiadającymi wiedzę w zakresie postępowania w zakażeniu WZW C, w szczególności na temat aktualnych postępów w dziedzinie terapii antywirusowych ostrego i przewlekłego zakażenia WZW C.
USA	Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009 [CDC, NIH 2009]	<u>Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> Zaleca się leczenie peginterferonem w skojarzeniu z rybawiryną , wyłącznie dla pacjentów, w przypadku których potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, w tym dla pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV z niskim poziomem HCV RNA (<800 tys. j.m./ml). U pacjentów zakażonych genotypem 1 zaleca się dawkowanie rybawiryny w oparciu o ciężar ciała. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z re-terapii, np. osoby z nawrotem, po wcześniejszej skutecznej terapii. W przypadku nieskuteczności leczenia nie zaleca się podtrzymującego leczenia peginterferonem.
Finlandia	Finnish Medical Society Duodecim, 2008 (na podst. streszczenia w bazie <i>National Guideline Clearinhouse</i>) [FMSD 2008]	Leczenie obejmuje połączenie interferonu alfa lub pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną
Wielka Brytania	British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), 2008 [BASHH 2008]	<u>Peginterferon alfa z rybawiryną</u> – znosi przewlekłe zakażenie u ok. 50% pacjentów i jest terapią zaaprobowaną przez NICE
Wielka Brytania	Royal College of General Practitioners (RCGP), 2007 [RCGP 2007]	<u>Leczenie pierwszej linii:</u> <ul style="list-style-type: none"> Aktualną praktyką jest leczenie skojarzone pegylowanym interferonem i rybawiryną, skuteczne w 40-80% przypadków, w zależności od genotypu . Na rynku dostępne są 2 produkty (peginterferon alfa-2b i peginterferon alfa-2a), lecz nie przeprowadzono porównujących je badań. Jeżeli nie można zastosować leczenia skojarzonego: monoterapia peginterferonem alfa-2a lub alfa-2b. Niektórzy pacjenci mogą zdecydować się na odroczenie leczenia i pozostawanie pod "czujną obserwacją", do czasu wynalezienia nowych terapii, akceptowalnych dla pacjenta (bardziej „przyjaznych” pacjentowi). <u>Leczenie w przypadku nieskuteczności lub nawrotu po pierwszym lub drugim kursie leczenia – dostępne opcje:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ponowne leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną – pacjenci, którzy w pierwszej linii byli leczeni interferonem alfa (niepegylowanym) i rybawiryną a bo interferonem alfa (niepegylowanym) w monoterapii. Ponowne leczenie peginterferonem alfa w wyższej dawce lub przez dłuższy czas, z rybawiryną. Włączenie do badania klinicznego testującego nowe leki.
Wielka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006 [SIGN 2006]	<u>Leczenie pierwszej linii:</u> <ul style="list-style-type: none"> Leczeniem z wyboru dla pacjentów z przewlekłym WZW C jest pegylowany interferon alfa w skojarzeniu z rybawiryną. [Zalecenie z poziomu A – na podst. co najmniej jednej metaanalizy, przeglądu systematycznego badań z randomizacją lub jednego RCT najwyższej jakości]. Skuteczność tej terapii u

		<p>pacjentów zakażonych genotypem 1, definiowana jako uzyskanie SVR, kształtuje się w zakresie ok. 20-50% (wg różnych badań). Istnieją 2 marki pegylowanego interferonu alfa, które nie zostały bezpośrednio porównane w żadnym RCT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako wskaźnik klirensu wirusa należy używać SVR [Zalecenie z poziomu B] • Leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną pacjentów zakażonych genotypem 1 powinno być prowadzone przez 48 tyg. [B] • U pacjentów zakażonych genotypem 1, u których nie uzyskano wczesnej odpowiedzi wirusologicznej (EVR) w 12 tygodniu leczenia należy rozważyć przerwanie leczenia [A] • U pacjentów zakażonych genotypem 1, u których uzyskano EVR w 12-tym tygodniu leczenia należy kontynuować leczenie przez 48 tygodni. U tych, którzy w 24 tyg. nadal stwierdza się obecność HCV RNA należy rozważyć przerwanie leczenia. • Pacjenci z łagodnym przewlekłym WZW C są kandydatami do leczenia peginterferonem w skojarzeniu z rybawiryną. • W następujących, szczególnych subpopulacjach pacjentów również zalecono rozważenie leczenia skojarzonego interferonem alfa i rybawiryną: chorzy na łagodne przewlekłe WZW C [B], chorzy z trwale normalnym poziomem ALT [A], chorzy ze współistniejącym zakażeniem HIV (u pacjentów zakażonych genotypem 1 – przerwanie leczenia w przypadku braku EVR w 12 tyg.) [A], chorzy ze współistniejącym przewlekłym zakażeniem HBV [C], pacjenci leczeni w programach dla uzależnionych od narkotyków [C]. • Leczenie peginterferonem i rybawiryną nie powinno być stosowane u: kobiet w ciąży. • Pacjenci z niewydolnością nerek powinni być leczeni interferonem w monoterapii [D]. • U pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie należy wykluczać możliwości leczenia przewlekłego WZW C [B]. <p><u>Leczenie w przypadku nawrotu lub niepowodzenia terapii pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, którzy przeszli nieskuteczne leczenie niepegylowanym interferonem z rybawiryną, należy rozważyć powtórzenie leczenia pegylowanym interferonem z rybawiryną [D]. • Następujące terapie <u>nie są zalecane</u> w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C, bez względu na linię leczenia i skuteczność wcześniejszych terapii: amantadyna dodana do peginterferonu w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną; monoterapia rybawiryną; interleukina 12 [C]. <p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą (marskością wątroby lub zaawansowanym zwłóknieniem):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby należy rozważyć leczenie pegylowanym interferonem z rybawiryną, o ile nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania [A]. Skuteczność u pacjentów zakażonych genotypem 1: 20-30%. • Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby spowodowaną HCV mogą odnieść korzyść z leczenia interferonem, w postaci zmniejszenia ryzyka rozwinięcia HCC. Nie określono jednak optymalnego czasu trwania takiej terapii [A]. • Dane dotyczące leczenia pacjentów z zakażeniem HCV i niewyrównaną marskością wątroby są niewystarczające do sformułowania rekomendacji. • Pacjenci, u których planowany jest przeszczep wątroby nie powinni być poddawani leczeniu przeciwwirusowemu w okresie poprzedzającym przeszczep ani w okresie okołoperacyjnym, z wyjątkiem leczenia w ramach badań klinicznych [D]. • Można rozważyć zastosowanie leczenia przeciwwirusowego po przeszczepieniu wątroby, w celu uzyskania klirensu HCV u osób, u których nastąpił nawrót choroby wątroby związanej z zakażeniem HCV [D].
Europa	Konsensus europejskich towarzystw naukowych, 2005 [KETN 2005]	<u>Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV:</u> leczeniem z wyboru jest połączenie pegylowanego interferonu alfa z rybawiryną ; różnice w zaleceniach względem pacjentów z monoinfekcją HCV dotyczą dawki i czasu leczenia.
USA	New York State Department of Health, 2005 [NYS DH 2005]	<ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem z wyboru przewlekłego WZW C jest terapia skojarzona pegylowanym interferonem i rybawiryną. • Leczenie pegylowanym interferonem i rybawiryną należy proponować również chorym ze współistniejącym zakażeniem HIV, o ile nie ma przeciwwskazań. • Powtórzenie leczenia pegylowanym interferonem z rybawiryną jest rekomendowane w przypadku pacjentów uprzednio niewłaściwie leczonych. • Zdecydowanie zalecane jest również rozważenie re-terapii pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub u których wystąpił nawrót zakażenia po leczeniu przeciwwirusowym innym, niż skojarzona terapia pegylowanym interferonem i rybawiryną.

* - wcześniej znane jako: *Clinical Knowledge Summaries*

Data ostatniego wyszukiwania: 16.07.2012 r.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p>„Dotychczas jedyną dostępną terapią w leczeniu zapalenia wątroby typu C zarówno u nieleczonych jak i leczonych nieskutecznie jest terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu alfa 2 i rybawiryny. Dotyczy to zakażeń wszystkimi genotypami HCV. Elementem różnicującym jest czas leczenia, zależny od zakażającego genotypu i kinetyki wirusii w przebiegu terapii. W wybranych przypadkach, gdy zastosowanie tej technologii jest niemożliwe, możliwe jest zastosowanie innych interferonów”</p>	<p>„Na obecnym etapie wiedzy, każda terapia składa się z interferonu pegylowanego alfa i rybawiryny. Nie ma innych możliwości leczenia chorych z pzw typu C.”</p>	<p>Terapia dwulekowa: pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna</p>	<p>„Terapia dwulekowa: „Pegylowany interferon alfa 2 i rybawiryna - jest obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia pzw typu C”</p> <p>Na podstawie: McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. <i>New Engl J Med</i> 2009;361:580–593.</p>	<p>Stosowanie interferonu pegylowanego i rybawiryny w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest rekomendowane przez wszystkie Towarzystwa Naukowe</p> <p>Na podstawie wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wytyczne Polskie: Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. - Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2010 - Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) 2011

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – produkty lecznicze dostępne bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach programu lekowego B.2.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego B2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)							
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaz ki nasączone a koholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	704,89	643,95
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a koholem	5909990881260		810	858,60	858,60
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718		664,99	704,89	643,95
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817		810	858,60	858,60
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	1074.2, Peginterferonum alfa 2b	297	314,82	314,82
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039219		712,8	755,57	755,57
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 zest.	5909991039318		475,2	503,71	503,71

	roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml						
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039417		891	944,46	944,46
	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039516		594	629,64	629,64
Ribavirinum	Rebetol, kaps. twarde, 200 mg	140 kaps.	5909990999828	1075.0, Ribavirinum	1577,26	1671,90	1671,90
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	53,35	53,35
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		100,67	106,71	106,71
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		150,99	160,05	160,05
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858118		302,10	320,23	320,23
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k)	5909990858217		503,49	533,70	533,70
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, Interferonum alfa	105,84	112,19	112,19
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	224,38	224,38

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od aktualizacji dostarczonych analiz.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca zidentyfikował 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a i ██████████. We wszystkich badaniach peginterferon alfa-2a i ██████████ podawano w skojarzeniu z rybawiryną. W większości zidentyfikowanych badań pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Pozostałymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie tuż po zakończeniu terapii (ETR), odsetek pacjentów, którzy uzyskali wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR), miano wirusa oraz bezpieczeństwo leczenia.

3.2.1.1. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem przewlekłym WZW typu C.	Nie zdefiniowano	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Peginterferon α-2a w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną		Zasadna wyłącznie rybawiryna w skojarzeniu z peg-IFN alfa 2a
Komparatory	██████████		Zasadna wyłącznie rybawiryna w skojarzeniu z ██████████
Punkty końcowe	skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających: SVR, EVR, ETR; jakość życia; bezpieczeństwo leczenia		
Typ badań	prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.		

3.2.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały opublikowane w pełnych raportach. Po przeszukaniu baz bibliograficznych i rejestrów badań wnioskodawca zidentyfikował 9 badań typu head-to-head, w których bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a ze skutecznością i bezpieczeństwem peginterferonu alfa-2b. Czas obserwacji większości odnalezionych badań był taki, jak zalecany czas terapii przewlekłego WZW C peginterferonem alfa-2a i peginterferonem alfa-2b w zależności od genotypu HCV.

Protokoły badania Bruno 2004 i badania Di Bisceglie 2007 zakładały 12-tygodniowy okres obserwacji. Protokoły badania MIST i badania Ascione 2010 zakładały 24-(genotyp 2, 3 HCV) lub 48-tygodniowy okres obserwacji (genotyp 1, 4 HCV) z dodatkowym 24-tygodniowym okresem obserwacji, podczas którego nie podawano peginterferonu α -2a/ α -2b, przeprowadzonym w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Protokoły badania Sporea 2006, badania IDEAL, badania Yenice2006, badania Neri2006 i badania Scotto 2008 zakładały 48-tygodniowy okres obserwacji. W badaniu IDEAL, badaniu Yenice2006 i badaniu Neri 2006 przeprowadzono dodatkowy 24-tygodniowy okres obserwacji, podczas którego pacjentom nie podawano peginterferonu α -2a/ α -2b, w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Wszystkie badania przeprowadzono bez użycia zaślepienia próby. Protokół badania Sporea 2006 zakładał 48-tygodniową terapię. W odnalezionym opracowaniu zamieszczone wyniki dotyczą odpowiedzi na leczenie uzyskanej po 12 tygodniach (EVR), jednocześnie autorzy badania zamieścili informację o tym, że wyniki dotyczące pełnej terapii (SVR) dostępne będą w innym, późniejszym opracowaniu. W chwili poszukiwania piśmiennictwa do niniejszego przeglądu nie odnaleziono opracowania z wynikami z zakresu trwałej odpowiedzi wirusologicznej badania Sporea 2006 (potencjalny błąd wybiórczego raportowania).

We wszystkich badaniach włączonych do opracowania zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup i we wszystkich badaniach proces randomizacji był skuteczny – wewnątrz każdego z badań (z wyjątkiem badania Sporea 2006) poszczególne grupy nie różniły się istotnie wyjściową charakterystyką demograficzną i kliniczną. W badaniu Sporea 2006 stopień zwłóknienia wątroby pacjentów randomizowanych do grupy otrzymujących PegIFN α 2a był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z tym w grupie otrzymujących PegIFN α 2b. Autorzy badań Di Bisceglie 2007, Yenice 2006, Sporea 2006, Scotto 2008 i Bruno 2004 nie zamieścili dokładnych informacji na temat sposobu randomizowania pacjentów. Proces randomizacji pacjentów został opisany w badaniu IDEAL, MIST, Ascione 2010 i Neri 2006.

We wszystkich badaniach pacjentów randomizowano do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną lub do grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Peginterferon alfa-2a we wszystkich badaniach podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tj. 180 μ g/tydzień. Dawka peginterferonu alfa-2b różniła się w poszczególnych badaniach.

W badaniu Bruno 2004 peginterferon alfa-2b podawano w dawce 1,0 μ g/kg/tydzień. W badaniu Neri 2006 peginterferon alfa-2b podawano w jednej grupie pacjentów w dawce 1,0 albo 1,5 μ g/kg/tydzień. W badaniu IDEAL peginterferon alfa-2b podawano w dwóch grupach pacjentów, w jednej grupie pacjenci otrzymywali dawkę 1,0 μ g/kg/tydzień, w drugiej grupie pacjenci otrzymywali dawkę 1,5 μ g/kg/tydzień. W pozostałych badaniach peginterferon alfa-2b podawano w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku dla leczenia skojarzonego z rybawiryną, tj. 1,5 μ g/kg/tydzień. Wyniki skuteczności wszystkich badań analizowano łącznie bez względu na dawkę peginterferonu alfa-2b oraz osobno uwzględniając tylko grupy otrzymujących peginterferon alfa-2b w dawce standardowej dla leczenia skojarzonego z rybawiryną (1,5 μ g/kg/tydzień).

Badania: Scotto 2008, Bruno 2004, IDEAL, MIST, Ascione 2010 i Di Bisceglie 2007 zostały przeprowadzone w oparciu o analizę ITT. W badaniu IDEAL, badaniu MIST, badaniu Ascione 2010 i badaniu Di Bisceglie analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Bruno 2004 i badaniu Scotto 2008 analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Badania: Yenice 2006 i Neri 2006 zostały przeprowadzone w oparciu o analizę per-protocol. Do badania Yenice 2006 włączono 80 pacjentów, dane demograficzne oraz wyniki obserwacji przedstawiono dla 74 pacjentów. W badaniu Neri 2006 z analizy skuteczności wyłączono 5 pacjentów, którzy przerwali terapię przed upływem 12 tygodni (w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich randomizowanych pacjentów). Autorzy badania Sporea 2006 nie zamieścili informacji na temat analizy ITT.

Autorzy badania Sporea 2006 nie zamieścili informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Autorzy pozostałych badań zamieścili informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Autorzy badania Neri2006 nie zamieścili informacji na temat lokalizacji i liczby ośrodków, w których przeprowadzono badanie. Badania: IDEAL i Di Bisceglie 2007 były badaniami wieloośrodkowymi. Pozostałe badania były badaniami jednoośrodkowymi. Badania były zróżnicowane pod względem wielkości próby – od 3 070 pacjentów włączonych do badania IDEAL do 22 pacjentów włączonych do badania Bruno 2004.

Protokoły badań zostały opisane i nie uległy zmianie w trakcie ich przeprowadzania. We wszystkich badaniach zamieszczono opis użytych metod statystycznych. Autorzy badania Yenice2006, badania Sporea 2006, badania Scotto 2008, badania Neri 2006 i badania Bruno 2004 nie podali uzasadnienia liczebności badanych populacji. Uzasadnienie liczebności badanych populacji podano w badaniu IDEAL, w badaniu MIST, w badaniu Ascione 2010 i w badaniu Di Bisceglie.

Badania: Scotto 2008 i Neri 2006 zostały przeprowadzone bez udziału sponsora. Autorzy badania Yenice 2006, badania Sporea 2006 i badania Ascione 2010 nie zamieścili informacji na temat ewentualnego sponsora. Badania IDEAL, MIST, Di Bisceglie 2007 i Bruno 2004 były sponsorowane przez producentów leków. W badaniu Di Bisceglie 2007 i w badaniu Bruno 2004 udział sponsora nie został wystarczająco opisany.

Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Prace były umiarkowanej jakości (2, 3 punkty w skali Jadad), jedna praca była słabej jakości (1 punkt w skali Jadad). Mimo że prace uzyskały niższą ocenę w skali Jadad, co wiązało się z faktem, że wszystkie zostały przeprowadzone bez zastosowania podwójnie ślepej próby, należy podkreślić, że zidentyfikowane badania cechuje stosunkowo dobra jakość, a ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem zaślepienia próby wydaje się być niewielkie (szczególnie w odniesieniu do wyników dotyczących skuteczności leczenia). Ze względu na oceniane punkty końcowe (obniżenie miana lub eliminacja wirusa) oraz niesubiektywny sposób ich pomiaru (testy laboratoryjne), brak zaślepienia próby wydaje się nie wpływać na wyniki skuteczności uzyskiwane w analizowanych badaniach.

Ograniczenia analizy klinicznej przedstawione przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił następujące ograniczenia odnośnie do badań włączonych do przeglądu systematycznego:

[Redacted text block]

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Zdaniem wnioskodawcy, [Redacted text block]

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Copegus można zaliczyć: niedokrwistość, anoreksję, bezsenność, depresję, zawroty i ból głowy, zaburzenia koncentracji, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, kaszel, duszność; do często (>1% i <10%) występujących działań niepożądanych: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczkę, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresję, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienia, migrenę, niedoczulicę, przeczulicę dotykową, parastezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyspkę, wzmożone pocenie się, łuszczykę, pokrzywkę, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencję, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zaskórnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkową. Jako niezbyt często zgłaszane działania niepożądane sklasyfikowano: zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenia skóry, nowotwór wątroby, sarkoidozę, zapalenie tarczycy, cukrzycę, odwodnienie, myśli samobójcze, omamy, gniew, neuropatie obwodowe, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia czerwieni warg i dziąseł, zaburzenia czynności wątroby, krwotok do siatkówki, utratę słuchu, nadciśnienie oraz świszczący oddech.

3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa

technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od aktualizacji dostarczonych analiz.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca zidentyfikował 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a i ██████████. We wszystkich badaniach peginterferon alfa-2a i ██████████ podawano w skojarzeniu z rybawiryną. W większości zidentyfikowanych badań pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Pozostałymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie tuż po zakończeniu terapii (ETR), odsetek pacjentów, którzy uzyskali wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR), miano wirusa oraz bezpieczeństwo leczenia.

Zdaniem wnioskodawcy, ██████████

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Copegus można zaliczyć: niedokrwistość, anoreksję, bezsenność, depresję, zawroty i ból głowy, zaburzenia koncentracji, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, kaszel, duszność; do często (>1% i <10%) występujących działań niepożądanych: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczkę, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresję, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienia, migrenę, niedoczulicę, przeczulicę dotykową, parastezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyspkę, wzmożone pocenie się, łuszczycę, pokrzywkę, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencję, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zaskórnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwnienia, duszność wysiłkową.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od weryfikacji dostarczonej analizy.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności kosztów zastosowania pegylogowanych interferonów alfa 2a i ██████████ w terapii przewlekłego WZW typu C. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i analizowano tylko bezpośrednie koszty medyczne. W analizie wykorzystano dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia identyfikowano w oparciu o przegląd rejestru CEA. Dane kosztowe szacowano w oparciu o dane dotyczące zużycia procedur i leków w poszczególnych stanach zdrowia uzyskane od ekspertów klinicznych oraz w oparciu o wycenę procedur NFZ i listy leków refundowanych MZ. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzontalnie przy pomocy kohortowego modelu Markowa.

4.1. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku z koniecznością aktualizacji cen leków oraz nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę analizy progowej, analitycy oszacowali cenę progową produktu leczniczego Copegus opierając się na dostarczonym przez wnioskodawcę arkuszu kalkulacyjnym dla leku Pegasys.

4.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali porównanie kosztów leczenia rybawiryną w skojarzeniu z peg-IFN alfa 2a vs rybawiryna w skojarzeniu z peg-IFN alfa 2b na jednego pacjenta z przedmiotowym wskazaniem. Uwzględniono koszty stosowanych leków, przy założeniu, że pacjent przejdzie pełną terapię (zależnie od genotypu HCV i poziomu wirerii (16, 24 lub 48 tygodni). W przypadku leku Copegus wyniki przedstawiono

Przyjęto dawkowanie dla pacjenta o masie 75 kg (średnia masa chorych na WZW C), ceny leków obliczono na podstawie średniej ceny 1 mg substancji czynnych.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów pełnej terapii dwulekowej na 1 pacjenta przy uwzględnieniu aktualnych cen leków

Schemat leczenia		
Peginterferon alfa 2a		
G1/G4 - 24 tyg		
G1/G4 - 48 tyg		
G2/G3 - 16 tyg.		
G2/G3 - 24 tyg.		
Peginterferon alfa 2b		
G1/G2/G3/G4 - 24 tyg.	25 142,76 zł	-
G1/G2/G3/G4 - 48 tyg.	50 285,52 zł	-

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, uwzględniając aktualne ceny, cenę progową zbytu netto produktu leczniczego Copegus oszacowano na ok. zł.

4.4. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej

stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od weryfikacji dostarczonej analizy.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności kosztów zastosowania pegylogowanych interferonów alfa 2a i [REDACTED] w terapii przewlekłego WZW typu C. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i analizowano tylko bezpośrednie koszty medyczne. W analizie wykorzystano dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia identyfikowano w oparciu o przegląd rejestru CEA. Dane kosztowe szacowano w oparciu o dane dotyczące zużycia procedur i leków w poszczególnych stanach zdrowia uzyskane od ekspertów klinicznych oraz w oparciu o wycenę procedur NFZ i listy leków refundowanych MZ.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzoncie dożywočním przy pomocy kohortowego modelu Markowa. Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok.:

[REDACTED]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej [REDACTED] i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, uwzględniając aktualne ceny, cenę progową zbytu netto produktu leczniczego Copegus oszacowano na ok. [REDACTED] zł.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Copegus (rybawiryna), 200 mg oraz 400 mg w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2).

[REDACTED]

Kluczowe założenia

Kluczowym założeniem wnioskodawcy było [REDACTED]

[REDACTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

Do oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystano informacje dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Przewidywane konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2013-2014).

Koszty

[REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono marżę hurtową na poziomie: 7% w 2012 r., 6% w 2013 r. oraz 5% w 2014 r.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono ograniczeń analizy.

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz dołączonych do wniosku dostarczył krótką (7 str.) aktualną analizę wpływu na budżet, której celem było przedstawienie wpływu refundacji produktu leczniczego Copegus na budżet płatnika publicznego.

Do 30 czerwca 2012 r. leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a lub interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawirynę w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów. Od 1 lipca 2012 r. produkt leczniczy Copegus nie jest finansowany ze środków publicznych, a koszt jego stosowania pokrywa świadczeniodawca. Z informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizując więc zaistniałą sytuację, można stwierdzić, że wprowadzenie na listę refundacyjną produktu leczniczego Copegus nie powinno zmienić istniejącej równowagi na rynku, tzn. rozkładu pacjentów leczonych w pełni refundowaną terapią dwulekową: PegINF alfa-2b + rybawiryna (Rebetol) oraz pacjentów leczonych refundowanym PegINFalfa-2a w skojarzeniu z nierefundowaną rybawiryną (Copegus) – ze względu na [REDAKTOWANE]. W przedstawionej analizie wpływu na budżet założono, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Pozostałe założenia przedstawionej analizy, pomimo że bardzo uproszczone i lakonicznie opisane, nie budzą większych zastrzeżeń. Analizując założoną przez wnioskodawcę liczbę pacjentów przyjmujących całkowity cykl leczenia w porównaniu z danymi NFZ, którymi dysponują analitycy Agencji, nie zidentyfikowano poważnego niedoszacowania. Wnioskodawca nie zaproponował grupy limitowej, w której preparat leczniczy Copegus miałby się znajdować.

Wnioskodawca w dostarczonym arkuszu kalkulacyjnym przedstawił także wyniki analizy w przypadku [REDAKTOWANE]. Wyniki te również przedstawiono w niniejszej analizie.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wariant podstawowy

Tabela 14. Liczebność populacji docelowej w wariantcie podstawowym

Rok	2011	I-IV 2012	VI-XII 2012	2013	2014

Tabela 15. Scenariusz aktualny w wariantcie podstawowym

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na [] zł a w 2014 r. na [] zł.

Tabela 16. Scenariusz nowy w wariantcie podstawowym []

W wyniku refundacji leku Copegus wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na [] zł w 2013 r. i w 2014 r.

Tabela 17. Scenariusz nowy w wariantcie podstawowym []

W wyniku refundacji leku Copegus, [], wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na ok. [] zł w 2013 r. i 2014 r.

Wariant maksymalny

Tabela 18. Liczebność populacji docelowej w wariantcie maksymalnym

Rok	2011	I-IV 2012	VI-XII 2012	2013	2014

Tabela 19. Scenariusz aktualny w wariantcie maksymalnym

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na [redacted] zł a w 2014 r. na [redacted] zł.

Tabela 20. Scenariusz nowy w wariancie maksymalnym [redacted]

W wyniku refundacji leku Copegus wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na [redacted] zł w 2013 r. i 2014 r.

Tabela 21. Scenariusz nowy w wariancie maksymalnym [redacted]

W wyniku refundacji leku Copegus [redacted], wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na ok. [redacted] zł w 2013 r. i [redacted] zł w 2014 r.

Wariant minimalny

Tabela 22. Liczebność populacji docelowej w wariancie minimalnym

Rok	2011	I-IV 2012	VI-XII 2012	2013	2014

Tabela 23. Scenariusz aktualny w wariancie minimalnym

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na [redacted] zł a w 2014 r. na [redacted] zł.

Tabela 24. Scenariusz nowy w wariancie minimalnym [redacted]

W wyniku refundacji leku Copegus wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na [redacted] zł w 2013 r. i [redacted] zł w 2014 r.

Tabela 25. Scenariusz nowy w wariancie minimalnym [redacted]

W wyniku refundacji leku Copegus, [redacted], wzrost łącznych kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oszacowano na [redacted] zł w 2013 r. i [redacted] zł w 2014 r.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił krótką analizę wpływu na budżet w horyzoncie dwuletnim, której celem było ukazanie wpływu refundacji produktu leczniczego Copegus na budżet płatnika publicznego. [redacted]

Kluczowym założeniem wnioskodawcy było [redacted]

Analizując niniejszy problem decyzyjny, można stwierdzić, że wprowadzenie na listę refundacyjną produktu leczniczego Copegus nie powinno zmienić istniejącej równowagi na rynku, tj. rozkładu pacjentów leczonych w pełni refundowaną terapią dwulekową: PegINF alfa-2b + rybawiryna (Rebetol) oraz pacjentów leczonych refundowanym PegINF alfa-2a w skojarzeniu z nierefundowaną rybawiryną (Copegus) – ze względu na [redacted]. W przedstawionej analizie wpływu na budżet założono, że [redacted]

Do 30 czerwca 2012 r. leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a lub interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawirynę w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów (Załącznik nr 1h do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku). Od 1 lipca 2012 r. rybawiryna (Copegus) nie jest finansowana ze środków publicznych a koszt jej stosowania pokrywa świadczeniodawca.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rybawiryny w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 14 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Australian Society for HIV Medicine 2010, British HIV Association 2010, PRODIGY 2010, Centers for Diseases Control and Prevention 2009 i 2010, Finnish Medical Society Duodecim 2008, British Association of Sexual Health and HIV 2008, Royal College of General Practitioners 2007, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Konsensus europejskich towarzystw naukowych 2005, New York State Department of Health 2005). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie leczenie przewlekłego WZW-C rybawiryną w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a. Rekomendacje zostały przedstawione w rozdziale 3.1.1. **Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu** (Tabela 7).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji rybawiryny ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2010), Australii (PBAC 2010) i Francji (HAS 2010). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie finansowanie rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW-C (Tabela 27), jednakże tylko rekomendacja HAS odnosi się bezpośrednio do rybawiryny Copegus. Pozostałe terapie rekomendują terapię rybawiryną w skojarzeniu z pegylovanym interferonem bez zaznaczenia preferencji w stosunku do rodzaju interferonu.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla rybawiryny w przewlekłym WZW C

Autorzy rekomendacji, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE (Anglia, Walia), wrzesień 2010 NICE TA75 i TA106	Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW C	<p>Zalecenia</p> <p>Terapia dwulekowa rybawiryną w skojarzeniu z peginterferonem alfa (2a lub 2b) jest rekomendowana w leczeniu w leczeniu przewlekłego zakażenia HCV, u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie byli uprzednio leczeni lub • po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia terapią dwulekową, lub peginterferonem w monoterapii i którzy nieuzyskali odpowiedzi na poprzednie leczenie lub uzyskali częściową odpowiedź lub • z koinfekcją HIV <p>Skrócone schematy dawkowania rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa (2a lub 2b) są rekomendowane w przypadku chorych którzy :</p> <ul style="list-style-type: none"> • uzyskali szybka odpowiedź wirusologiczną w 4 tygodniu leczenia zmierzoną przy pomocy testu o wysokiej czułości oraz • są typowani do skróconego schematu dawkowania <p>W przypadku podejmowania decyzji o długości trwania terapii dwulekowej, należy brać pod uwagę zarejestrowane schematy dawkowania leków, genotyp wirusa HCV, poziom HCV-RNA we krwi oraz odpowiedź wirusologiczną</p>
PBAC (Australia), lipiec 2010	Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW C	<p>Zalecenia: Zaleca się rozszerzyć dotychczasową populację pacjentów leczonych wysokospecjalistyczną terapią dwulekową o pacjentów powyżej 18 roku życia po niepowodzeniu poprzedniego leczenia (interferonem pegylovanym lub niepegylovanym), którzy spełniają następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Udokumentowane przewlekłe zapalenie wątroby typup C (anty-HCV (+), HCV-RNA (+)) 2) Potwierdzony brak ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, lub karmienia piersią, pacjent oraz jego partner muszą używać efektywnych metod antykoncepcji. <p>Okres leczenia powinien być ograniczony do 48 tygodni. Pacjenci mogą kontynuować leczenie po pierwszych 12 tygodniach jeśli HCV RNA jest niewykrywalne we krwi przy użyciu testów ilościowych HCV RNA</p>
HAS (Francja), październik 2010	Rybawiryna w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW C	<p>Zalecenia: Komisja wpisuje się na listy refundacyjne i zgadza się na stosowanie rybawiryny (copegus) w terapii skojarzonej z pegylovanym interferonem alfa 2a zgodnie z zaleceniami ChPL. Poziom refundacji wynosi 65%</p>

* - w rekomendacjach PBAC leki wysokospecjalistyczne oznaczają leki stosowane w chorobach przewlekłych, do których dostęp, ze względu na zastosowanie kliniczne lub inne właściwości, jest ograniczony wyłącznie do określonych, specjalistycznych ośrodków szpitalnych

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 28. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania i finansowania rybawiryny w leczeniu przewlekłego WZW C – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGE HCV, 2011	+			Uznany „złoty standard” leczenia
	USA	Dep. of VA, 2012	+			Uznany „złoty standard” leczenia
	USA	AASLD, 2011	+			Uznany „złoty standard” leczenia
	Europa	EASL, 2011	+			Uznany „złoty standard” leczenia

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█


█

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

█

11. Opinie ekspertów

Tabela 31. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania produktu leczniczego Copegus w ramach programu lekowego leczenie przewlekłego WZW-C

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Jedyną dotychczas stosowaną metodą leczenia chorych z pzw typu C jest leczenie skojarzone - interferonem pegylowanym alfa 2 i rybawiryną. Nie ma innych opcji terapeutycznych. Leczenie to powinno być finansowane ze środków publicznych.”	Ekspert nie dostrzegł takich powodów.	„Jedyną dotychczas stosowaną metodą leczenia chorych z pzw typu C jest leczenie skojarzone - interferonem pegylowanym alfa 2 i rybawiryną. Nie ma innych opcji terapeutycznych. Leczenie to powinno być finansowane ze środków publicznych.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek Ministra zdrowia dotyczył objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Copegus, 400 mg, 56 tabl., tabletki powlekane, EAN:5909990043798,
- Copegus, 200 mg, 168 tabl., tabletki powlekane, EAN: 5909990996223

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. W ramach ww. programu lekowego produkt leczniczy Copegus może być stosowany zarówno z pegylowanym interferonem alfa-2a, jak i interferonem alfa-2a. Wnioskodawca wystąpił jednak o refundację ww. produktów leczniczych w węższym wskazaniu: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (B.18.2), wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a:

- Pacjenci z genotypem 1/4
- Pacjenci z genotypem 2/3
- Pacjenci z HIV-HCV
- Pacjenci G1 oraz cEVR uprzednio leczeni”.

Lek byłby dostępny dla świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca nie wskazał grupy limitowej dla produktu leczniczego Copegus, zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) definiuje się jako stan zapalny tkanki wątrobowej wywołany infekcją HCV (ang. hepatitis C virus), podczas którego obecność RNA HCV we krwi utrzymuje się przez powyżej 6. miesięcy, a w biopsji wątroby obserwuje zmiany martwiczo-zapalne. W przebiegu zakażenia dochodzi do ciągłych procesów martwiczo-zapalnych w wątrobie, następnej regeneracji mięszu oraz włóknienia. Głównym celem leczenia przewlekłego zakażenia HCV jest eliminacja zakażenia. Do innych celów terapii można zaliczyć zmniejszenie wirerii, zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia, spowolnienie niekorzystnych zmian w wątrobie oraz progresji do marskości wątroby. Liczbę przewlekłe zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C w Polsce określa się obecnie na około 750 tys. osób.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami polskich ekspertów oraz finansowanym przez NFZ programem leczenia przewlekłego WZW C w populacji dorosłych z genotypem 1 WZW C standardem leczenia jest terapia dwulekowa pegylovanym interferonem alfa (1a lub 1b) i rybawiryną.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od aktualizacji dostarczonych analiz.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca zidentyfikował 9 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo peginterferonu alfa-2a i [REDAKTOWANE]. We wszystkich badaniach peginterferon alfa-2a i [REDAKTOWANE] podawano w skojarzeniu z rybawiryną. W większości zidentyfikowanych badań pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Pozostałymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie tuż po zakończeniu terapii (ETR), odsetek pacjentów, którzy uzyskali wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR), miano wirusa oraz bezpieczeństwo leczenia.

Zdaniem wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że do bardzo często (>10%) występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Copegus można zaliczyć: niedokrwistość, anoreksję, bezsenność, depresję, zawroty i ból głowy, zaburzenia koncentracji, biegunkę, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, kaszel, duszność; do często (>1% i <10%) występujących działań niepożądanych: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczkę, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresję, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrenę, niedoczulicę, przeczulicę dotykową, parastezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka i jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wyspkę, wzmożone pocenie się, łuszczykę, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencję, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zaskórnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność wysiłkową.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca dostarczył analizę kliniczną aktualną na grudzień 2010 roku, wykonaną dla peginterferonu alfa-2a, stosowanego w przewlekłym WZW-C przede wszystkim w skojarzeniu z rybawiryną. Przedmiotowa technologia medyczna (Copegus) jest powszechnie stosowana w praktyce lekarskiej (konieczność jej

stosowania wynika z aktualnego programu lekowego), poparta jest wieloma rekomendacjami klinicznymi oraz refundacyjnymi. W związku z powyższym, Agencja odstąpiła od weryfikacji dostarczonej analizy.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności kosztów zastosowania pegylogowanych interferonów alfa 2a i [REDACTED] w terapii przewlekłego WZW typu C. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i analizowano tylko bezpośrednie koszty medyczne. W analizie wykorzystano dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia identyfikowano w oparciu o przegląd rejestru CEA. Dane kosztowe szacowano w oparciu o dane dotyczące zużycia procedur i leków w poszczególnych stanach zdrowia uzyskane od ekspertów klinicznych oraz w oparciu o wycenę procedur NFZ i listy leków refundowanych MZ.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono horyzoncie dożywočním przy pomocy kohortowego modelu Markowa. Koszt uzyskania dodatkowego QALY oszacowano na ok.:

[REDACTED]

Przy wartościach ICUR oszacowanego w analizie podstawowej [REDACTED] i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł, uwzględniając aktualne ceny, cenę progową zbytu netto produktu leczniczego Copegus oszacowano na ok. [REDACTED] zł.

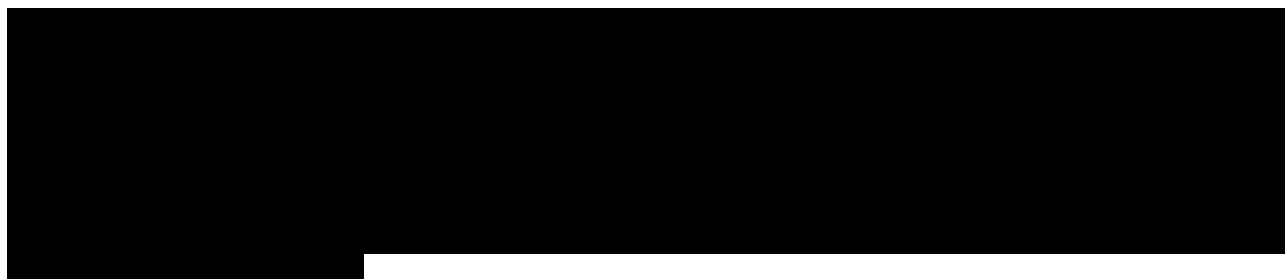
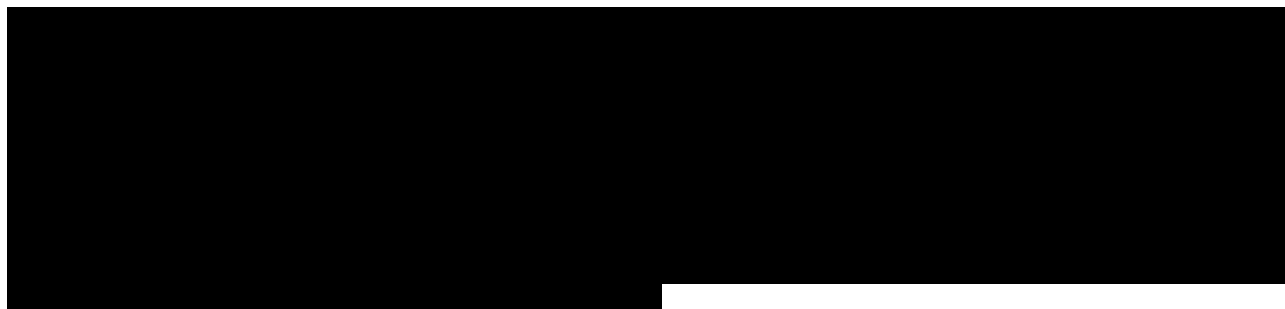
Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił krótką analizę wpływu na budżet w horyzoncie dwuletnim, której celem było ukazanie wpływu refundacji produktu leczniczego Copegus na budżet płatnika publicznego. [REDACTED]

Kluczowym założeniem wnioskodawcy było [REDACTED]

Analizując nieniejszy problem decyzyjny, można stwierdzić, że wprowadzenie na listę refundacyjną produktu leczniczego Copegus nie powinno zmienić istniejącej równowagi na rynku, tj. rozkładu pacjentów leczonych w pełni refundowaną terapią dwulekową: PegINF alfa-2b + rybawiryna (Rebetol) oraz pacjentów leczonych refundowanym PegINF alfa-2a w skojarzeniu z nierefundowaną rybawiryną (Copegus) – ze względu na [REDACTED]. W przedstawionej analizie wpływu na budżet założono, że [REDACTED]

Do 30 czerwca 2012 r. leczenie produktem Copegus w skojarzeniu z pegylogowanym interferonem alfa 2a lub interferonem alfa 2a było realizowane w Polsce w oparciu o Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Do tego czasu koszty stosowania preparatów zawierających rybawirynę w programie terapeutycznym były wliczone w koszt interferonów. Od 1 lipca 2012 r. rybawiryna (Copegus) nie jest finansowana ze środków publicznych a koszt jej stosowania pokrywa świadczeniodawca.



Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rybawiryny w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a – jedna rekomendacja polska (Polska Grupa Ekspertów HCV 2011) i 14 zagraniczne (Department of Veterans Affairs 2012, AASLD 2012, EASL 2011, Australian Society for HIV Medicine 2010, British HIV Association 2010, PRODIGY 2010, Centers for Diseases Control and Prevention 2009 i 2010, Finnish Medical Society Duodecim 2008, British Association of Sexual Health and HIV 2008, Royal College of General Practitioners 2007, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Konsensus europejskich towarzystw naukowych 2005, New York State Department of Health 2005). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie leczenie przewlekłego WZW-C rybawiryną w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa 2a.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące refundacji rybawiryny ze środków publicznych w innych krajach, wydanych przez instytucje w: Wielkiej Brytanii (NICE 2010), Australii (PBAC 2010) i Francji (HAS 2010). Wspomniane instytucje rekomendowały pozytywnie finansowanie rybawiryny w skojarzeniu z peginterferonem alfa 2a w leczeniu przewlekłego WZW-C, jednakże tylko rekomendacja HAS odnosi się bezpośrednio do rybawiryny Copegus. Pozostałe terapie rekomendują terapię rybawiryną w skojarzeniu z pegylowanym interferonem bez zaznaczenia preferencji w stosunku do rodzaju interferonu.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

- AASLD 2011 Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B., An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2011
- Alavian 2010 Alavian S.M., Behnava B., Tabatabaei S.V. The comparative efficacy and safety of peginterferon Alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: A metaanalysis. *Hepatitis Monthly* (2010) 10:2 (121-131).
- Ascione 2010 Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):116-22.
- ASHM 2010 Co-infection: HIV & Viral Hepatitis. A Guide for Clinical Management. Australian Society for HIV Medicine (ASHM), 2010
- Awad 2010 Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1176-84.
- Bruno 2004 Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patrino S, Maiocchi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naïve patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther*. 2004 Aug;9(4):491-7.
- CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 17 grudnia, 2010 / Vol. 59 / No. RR-12
- CDC, NIH 2009 Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), National Institute of Health (NIH), HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009
- Chayama 2011 Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.
- Chlabicz 2008 Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland - Relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology* 2008; 42, 2, s. 156-159.
- Di Bisceglie 2007 Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2007 Oct;14(10):721-9.
- DVA 2012 Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office, 2012
- EASL 2011 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, European Association for the Study of the Liver 2011
- Flisiak 2010 Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;23(12):1213-7.
- FMSD 2008 Finnish Medical Society Duodecim, Viral hepatitis, 2008 (na podst. streszczenia w bazie National Guideline Clearinhouse)
- HAS 2010 COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, 20 octobre 2010, COPEGUS 200 mg, comprimé pelliculé en flacon i COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé en flacon
- IDEAL McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: Determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* (2008) 15:7 (475-481).
- Ingot 2007 Ingot M. Szymczak A., Koinfekcja HIV/HBV/HCV możliwości leczenia [w:] Gładys A., Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007
- KETN 2005 Konsensus europejskich towarzystw naukowych, 2005
- MIST Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):108-15. Epub 2009 Sep 18.
- Neri 2006 Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: Comparison between interferon-(alpha)-2a and interferon-(alpha)- 2b. *Clinical Drug Investigation* (2006) 26:11 (655-662).
- NICE 2010 TA 75 i TA106 Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106)
- NYSDH 2005 New York State Department of Health, 2005
- Pawlowska 2006 Pawlowska M., Halota W., HCV-infected patients "difficult to treat" – possible solutions of the therapeutic problem *E&C Hepatology*, 2006; 2(1): 21-23
- PBAC 2010 Public Summary Documents by Product RIBAVIRIN, tablets, 200 mg, (112 tablets, 140 tablets and 168 tablets) and PEGINTERFERON ALFA-2a, pre-filled syringes, 180 micrograms and RIBAVIRIN, tablets, 200 mg, (168 tablets) and PEGINTERFERON ALFA-2a, pre-filled syringes, 135 micrograms, Pegasys RBV®

Leczenie przewlekłego WZW-C

PGE HCV 2011	Polska Grupa Ekspertów HCV, Halota W., Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A., Juszczyk J., Cianciara J., Pawłowska M., Simon K., Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2011
PRODIGY, 2010	PRODIGY, Hepatitis C, marzec 2010
RCGP 2007	Guidance for the prevention, testing, treatment and management of hepatitis C in primary care Royal College of General Practitioners (RCGP), 2007
Scotto 2008	Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peginterferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. J Interferon Cytokine Res. 2008 Oct;28(10):623-9.
Shepard 2005	Shepard CW, Finelli L, Alter MJ: Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, 5:558-567.
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hepatitis C. A national clinical guideline, 2006
Soriano 2010	Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P., Viral hepatitis and HIV co-infection. Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15.
Sporea 2006	Sporea I, Danila M, Sirlu R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. J Gastrointest Liver Dis. 2006 Jun;15(2):125-30.
Stańczak 1999	Stańczak J.J., Opoka-Kegler J., Baran J. et al.: Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. J Hepatol 1999;31:574.
Stefanova-Petrowa 2007	Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. World J Gastroenterol. 2007 Dec 28;13(48):6518-28.
Strader 2005	Strader D.B., Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Injection Drug Users and Minority Populations. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:S7–13
Suppiah 2009	Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. Nat Genet. 2009 Oct;41(10):1100-4.
Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Krakow 2011.
Victrelis 2012	Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. Analiza weryfikacyjna AOTM, październik 2012, Nr: AOTM-RK-4351-2/2012
Wie ka Interna	Dąbrowski A. Gastroenterologia, Wie ka Interna, Wydawnictwo Medical Tribune Polska
Yenice 2006	Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Turk J Gastroenterol. 2006 Jun;17(2):94-8.

14. Załączniki

- Zal. 1. Program lekowy B2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)
- Zal. 2. Pełna lista niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi
- Zal. 3. ChPL Copegus (rybawiryna)
- Zal. 4. Analiza kliniczna wnioskodawcy
- Zal. 5. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
- Zal. 6. Kalkulator CUA wnioskodawcy
- Zal. 7. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy
- Zal. 8. Kalkulator BIA wnioskodawcy