

Olysio[®] (symeprewir)

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

***Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
i analiza racjonalizacyjna***

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [REDACTED]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 marca 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	7
Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	11
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	13
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	14
1.1.1 Cel.....	14
1.1.2 Metodyka	14
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Olysio® do grupy limitowej	15
1.1.4 Perspektywa analizy	17
1.1.5 Horyzont czasowy.....	17
1.1.6 Porównywane scenariusze	17
1.1.7 Populacja docelowa i liczebność leczonych w programie	19
1.1.7.1 Tło epidemiologiczne.....	19
1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej	24
1.1.7.3 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym.....	33
1.1.7.4 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym	38
1.1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	42
1.1.9 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	43
1.1.10 Analiza kosztów	43
1.1.10.1 Koszty leków przeciwwirusowych	44
1.1.10.1.1 Ceny jednostkowe leków	44
1.1.10.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków	46
1.1.10.1.3 Średnia długość terapii przeciwwirusowej.....	49
1.1.10.1.4 Koszt terapii przeciwwirusowej jednego chorego	51
1.1.10.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	51
1.1.10.3 Koszty działań niepożądanych.....	53
1.1.10.4 Koszty jednej terapii – zestawienie zbiorcze	54
1.1.11 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet	55

1.1.12	Wyniki analizy wpływu na budżet	58
1.1.12.1	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	58
1.1.12.2	Analiza wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) 59	
1.1.12.2.1	Wariant podstawowy	59
1.1.12.2.2	Wariant minimalny.....	61
1.1.12.2.3	Wariant maksymalny.....	63
1.1.12.3	Analiza wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) 66	
1.1.12.3.1	Wariant podstawowy	66
1.1.12.3.2	Wariant minimalny.....	68
1.1.12.3.3	Wariant maksymalny.....	71
1.2	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	74
1.3	Aspekty etyczne i społeczne	74
1.4	Wnioski końcowe	75
2.	Analiza racjonalizacyjna.....	76
2.1	Cel.....	77
2.2	Metodyka	77
2.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	77
2.4	Proponowane rozwiązania: Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: trastuzumabu (Herceptin®), rytuksymabu (MabThera®) i etanerceptu (Enbrel®).....	78
2.5	Bilans wydatków płatnika.....	81
3.	Piśmiennictwo	82
4.	Załącznik	88
4.1	Kwestionariusz dla ekspertów.....	89
4.1.1	Metodyka	89
4.1.2	Wyniki.....	90
4.1.3	Wzór kwestionariusza	96
4.2	Szczegółowe zestawienie kosztów terapii jednostkowej	103
4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	103
4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	104
4.3	Częstości działań niepożądanych	106

4.4	Oszacowanie maksymalne populacji docelowej dla TPV i BOC w ramach obecnych wskazań refundacyjnych.....	107
4.5	Oszacowanie liczby pacjento-terapii dla TPV i BOC w pierwszym roku refundacji.....	108
4.6	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	110
4.7	Spis tabel	111
4.8	Spis wykresów	116

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BOC	boceprewir
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
G1	Genotyp 1 HCV
G4	Genotyp 4 HCV
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	Interferon
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
PegIFNα	interferon pegylowany alfa (peginterferon alfa)
PI	Inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
RBV	Rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	terapia zależna od odpowiedzi (z ang. <i>Response Guided Therapy</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	symeprewir
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Niniejsza analiza stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2013 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. (MZ-PLR-4610-860/MG/14).

Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego), w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia programu.

Ze względu na pełne finansowanie leczenia pWZW C z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdro-

wia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków przeciwwirusowych (inhibitorów proteazy, interferonów pegylowanych alfa i rybawiryny), koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Ze względu na krótki horyzont analizy oraz fakt, że oszczędności kosztów powikłań marskości są odległe w czasie, w modelu nie uwzględniano kosztów występujących po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego.

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio®

W wariantach z uwzględnieniem RSS przyjęto zaktualizowaną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka dla symeprewiru, polegającą na

W analizie bez uwzględnienia RSS, ceny pozostałych leków przeciwwirusowych przyjmowano na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014). Z kolei w wariancie z uwzględnieniem RSS zakładano ceny efektywne leków, zaczerpnięte m.in. z publikowanych przez Centralę NFZ komunikatów o liczbie i wartości zrefundowanych leków.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Liczebność populacji

Liczebność populacji

Populację docelową do zastosowania produktu Olysio® stanowią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie rzeczywistego zużycia leków przeciwwirusowych w programie leczenia pWZW C w Polsce (interferonów pegylowanych oraz inhibitorów proteazy), jak również parametrów epidemiologicznych dla Polski, dotyczących rozpowszechnienia genotypów 1 i 4, struktury zaawansowania zwłóknienia w populacji leczonych przeciwwirusowo,

[REDACTED]

Oszacowana roczna liczebność populacji docelowej dla symeprewiru wynosi [REDACTED] osób, w tym – w podziale na [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Aktualne udziały terapii opcjonalnych w populacji chorych z genotypem 1 HCV (scenariusz istniejący), określono w oparciu o dane NFZ dotyczące zużycia inhibitorów proteazy (telaprewiru i boceprewiru) w 2014 roku. Oszacowana roczna liczba terapii trójleukowych (po usunięciu chorych z genotypem 1a i polimorfizmem NS3 Q80K) wynosi [REDACTED] (w tym [REDACTED] – TPV i [REDACTED] – BOC), przy czym – zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów – ok [REDACTED] terapii dotyczy pacjentów uprzednio nieleczonych. Ze względu

na zbieżność rzeczywistego zużycia PI z alternatywnym oszacowaniem populacyjnym, wskazującą na prawdopodobne osiągnięcie docelowego udziału przez TPV i BOC, w analizie założono konserwatywnie, że liczba terapii telaprewirem i boceprewirem nie zmieni się w horyzoncie analizy.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy poziomu zastępowania dotychczasowych opcji leczenia przeciwwirusowego przez symeprewir.

Prognozowane udziały rynkowe symeprewiru do wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego określono w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych, biorąc pod uwagę prognozy zakładające zbliżony poziom cenowy PI oraz brak ograniczeń finansowania programu. W wariantach podstawowym, łączna liczba terapii w schemacie SMV/PR wynosi [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku programu. W wariantach minimalnym i maksymalnym, roczna liczebność leczonych produktem Olysio® w obu genotypach łącznie wynosi odpowiednio [redacted] (Rok 1) oraz [redacted] (Rok 2).

Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych dwóch latach realizacji programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Olysio®, kolejno [redacted] (Rok 1) i [redacted] (Rok 2).

Dodatkowe wydatki płatnika w wariantach skrajnych: minimalnym / maksymalnym, wynikające z realizacji scenariusza nowego, wynoszą odpowiednio: [redacted] (Rok 1) oraz [redacted] (Rok 2).

Wariant bez uwzględnienia RSS

Uwzględniając ceny urzędowe leków przeciwwirusowych, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [redacted] w pierwszych dwóch latach realizacji programu.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Olysio®, wynosi kolejno [redacted] (Rok 1) i [redacted] (Rok 2).

Dodatkowe wydatki płatnika w wariantach skrajnych: minimalnym / maksymalnym, wynikające z realizacji scenariusza nowego, wynoszą odpowiednio: [redacted] (Rok 1) oraz [redacted] (Rok 2).

Wnioski

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z pWZW C spowoduje [redacted]

[redacted] Dodatkowe wydatki wynikają z przewidywanego zastępowania terapii dwulekowej w populacjach, w których obecnie nie są refundowane schematy trójlekowe. W obrębie aktualnych wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy – telaprewiru i boceprewiru, przejmowanie rynku przez symeprewir będzie generować oszczędności wynikające z niższego kosztu SMV/PR względem refundowanych schematów trójlekowych. Oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości, uzyskiwane w wyniku zastępowania schematu dwulekowego przez symeprewir, będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Metodyka

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Olysio® będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego [redacted] rocznie z uwzględnieniem RSS i [redacted] rocznie (bez uwzględnienia RSS), dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne: trastuzumab (Herceptin®), rytuksymab (MabThera®) i etanercept (Enbrel®). Wybór leków jest uzasadniony wygaśnięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych i przewidywanym pojawieniem się w najbliższych latach produktów biopodobnych.

Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania możliwe jest uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości

139,7 mln zł rocznie. Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika publicznego na refundację symeprewiru, zarówno w wariantcie z uwzględnieniem RSS (kolejno o [redacted] w Roku 1 i [redacted] w Roku 2), jak i bez uwzględnienia RSS (kolejno o [redacted] rocznie).

Wnioski

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Olysio®.

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	-
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.1.8
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 1.1.7.2
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 1.1.9
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.7.4
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.1.12.1
4) ilościową prognozę 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 wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
5) ilościową prognozę 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 wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 1.1.12.2.2, Rozdział 1.1.12.2.3, Rozdział 1.1.12.3.2, Rozdział 1.1.12.3.3
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 1.1.11
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 1.1.2-1.1.10
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	dostarczono arkusz elektroniczny w programie Microsoft Excel
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 1.1.5

3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Nie dotyczy
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	-
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.1.12.2
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały 1.1.12.3
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 7.1. Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit j ustawy, zawiera:	-
1) przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań;	Rozdział 2.4, Rozdział 2.5
2) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	Tabela 66-Tabela 69
3) wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 2.4
4) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.	dostarczony arkusz elektroniczny w programie Microsoft Excel (zakładka 'Analiza racjonalizacyjna' w modelu BIA)
2. Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1 Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) we wskazaniu leczenia przewlekłego WZW typu C (pWZW C).

Analiza została wykonana na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym wnioskiem o objęcie refundacją leku Olysio® w ramach w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Niniejsza analiza stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2013 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. (MZ-PLR-4610-860/MG/14).

1.1.2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania produktu Olysio®;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji symeprewiru w leczeniu przewlekłego WZW typu C) oraz nowym (stan po wprowadzeniu programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych, stosowanych w populacji docelowej strategii leczenia;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Olysio®.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Olysio® oraz strukturę rynku leków przeciwwirusowych przed i po wprowadzeniu symeprewiru do

programu lekowego, oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego, publikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące refundacji leków przeciwwirusowych oraz ankietę własną, uzupełnioną przez ekspertów klinicznych. Wyniki i wzór ankiety przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 4.1).

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne oszacowania poziomu zastępowania dotychczasowych opcji leczenia przeciwwirusowego przez Olysio®. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Olysio® do grupy limitowej

Produkt leczniczy Olysio® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Olysio® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego (PPL Olysio 2014).

Zgodnie z ostatecznie uzgodnionym kształtem programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, przedstawionym w załączeniu do pisma Ministra Zdrowia z dnia 13 stycznia 2015 r. (MZ-PLA-4610-467(1)/LP/14), do terapii symeprewirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną kwalifikują się świadczeniobiorcy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę:

- brak odpowiedników produktu Olysio® refundowanych w rozważanym wskazaniu,
- brak refundowanych leków o zbliżonym do symeprewiru działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania, [REDACTED],
- różne wskazania refundacyjne w odniesieniu do obecnie refundowanych inhibitorów proteazy,

na podstawie art. 15 ust. 2 „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (*Ustawa 2011*), zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Olysio® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca symeprewir.

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® w programie leczenia pWZW C podsumowano w poniższej tabeli.

1.1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Olysio® nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach, a chorzy z populacji docelowej otrzymują opcje terapeutyczne refundowane w ramach obecnie realizowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, tj.

- terapię trójlekową z zastosowaniem inhibitora proteazy (telaprewiru lub boceprewiru), interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny u chorych z genotypem 1 HCV, w obrębie następujących wskazań refundacyjnych:

[REDACTED]

- [REDACTED]

- terapię dwulekową z zastosowaniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną u chorych z genotypem [REDACTED]

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”. W związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Olysio®, symeprewir będzie przejmował część udziałów dotychczas stosowanych we wnioskowanych wskazaniach opcji leczenia: schematów trójlekowych (TPV/PR i BOC/PR) w obrębie ich wskazań refundacyjnych u chorych genotypem 1 HCV ([REDACTED]

[REDACTED]), oraz terapii dwulekowej (PR) [REDACTED]

Zakres wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika oceniono poprzez konstruowanie wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne określono w oparciu

o alternatywne oszacowania poziomu zastępowania dotychczasowych opcji leczenia przeciwwirusowego przez Olysio®.

W modelu wpływu na budżet nie uwzględniano innych leków bezpośrednio działających na wirusy (DAA, z ang. *direct-acting antivirals*), których wprowadzenie na rynek spodziewane jest w ciągu kilku najbliższych lat, w tym wymienionych w najnowszych „Rekomendacjach leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2014”, sofosbuwiru (inhibitor polimerazy NS5B) i daklataswiru (inhibitor NS5A; *PGE HCV 2014*). Z uwagi na trudny do oszacowania czas wprowadzenia (i objęcia refundacją) innych DAA w Polsce oraz brak wiarygodnych danych dotyczących przewidywanych kosztów takiego leczenia (w tym ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka) jak również przyszłej struktury udziałów w rynku, w analizie rozważano wyłącznie obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy terapii przeciwwirusowej oraz wnioskowaną interwencję.

1.1.7 Populacja docelowa i liczebność leczonych w programie

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” z zastosowaniem produktu Olysio® przedstawiono w projekcie opisu programu (*PPL Olysio 2014*).

W celu oszacowania rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do zastosowania produktu Olysio® wykonano szybki przegląd literatury (badania epidemiologiczne i kliniczne, artykuły poglądowe, raporty AOTM dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego). Dodatkowo, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane otrzymane od Polskiej Grupy Ekspertów HCV na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (*AOTM-RK-4351-1/2012*). Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono także ankietę wśród 4 polskich ekspertów klinicznych ([REDACTED]), której celem było zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z pWZW C oraz prognoz przyszłej struktury rynku leków przeciwwirusowych po wprowadzeniu produktu Olysio® do programu lekowego. Wzór i wyniki kwestionariusza przedstawiono w Rozdziale 4.1.

1.1.7.1 Tło epidemiologiczne

Wirus zapalenie wątroby typu C jest czynnikiem etiologicznym ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u większości zakażonych HCV, wg różnych źródeł u 55-85% (*Stępień 2011*). Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) to trwająca ponad 6 miesięcy choroba, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana prze-

trwałym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Samoistna eliminacja wirusa występuje u około 0,02% rocznie, czyli bardzo rzadko. Przewlekłe WZW C jest schorzeniem o powolnej progresji. Jej przebieg zależy od dynamiki włóknienia wątroby oraz marskiej przebudowy. Jest ona dwukrotnie większa u chorych ze zwiększoną aktywnością ALT, czyli u około 40% wszystkich zakażonych. Do powikłań wątroby należą marskość wątroby, choroby autoimmunologiczne i związane z kompleksami immunologicznymi oraz rak wątrobowokomórkowy (Juszczak 2014). Standardowe leczenie interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczne (tj. prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR, definiowanej jako uzyskanie ujemnego wyniku oznaczenia HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) u około 33-42% pacjentów zakażonych genotypem 1 oraz u 80-90% zakażonych genotypami 2 i 3. Biorąc pod uwagę częstsze występowania zakażeń genotypem 1 w Polsce (ok. 80% wszystkich rozpoznaj; Panasiuk 2013) ocenia się, że nieskuteczność leczenia przeciwwirusowego dotyczy około połowy wszystkich zakażonych HCV (Parfieniuk 2009).

Szacuje się, że zakażenie WZW C dotyczy około 2% populacji ludzkiej na świecie, zaś jego częstość waha się w zależności od regionu świata od <1% w Europie Północnej do 15-20% w Egipcie (Parfieniuk 2009). Rozpowszechnienie WZW C w krajach europejskich szacuje się od 0,1% w krajach skandynawskich do 6% w Rumunii, jednakże w niektórych obszarach może wynieść nawet blisko 20% (Flisiak 2011). W Polsce brakuje badań epidemiologicznych, które pozwoliłyby oszacować rozpowszechnienie wirusa zapalenia wątroby typu C w populacji ogólnej, w różnych opracowaniach podawane są wartości od 0,9 do 4%. Celem pracy *Stępień 2011* była próba wyjaśnienia różnic w rozpowszechnieniu wirusa HCV oraz ocena wiarygodności dostępnych danych. W tym celu wykonano przegląd bazy danych Medline włączając badania epidemiologiczne opublikowane w latach 2000-2009 w których analizowano rozpowszechnienie HCV w Polsce. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie opublikowanych badań zidentyfikowanych w *Stępień 2011*.

Tabela 2. Badania rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV w Polsce w latach 1999-2009 (na podstawie *Stępień 2011*).

Źródło	Populacja	Zasięg geograficzny / rok	Rozpowszechnienie	% potwierdzonych zakażeń
Bielakowski 2000	Ochotnicy, populacja ogólna; średni wiek: 43,0±15,6 (1-88 lat); 70,1% kobiet; n= 2561	Gdańska, Polska; 1999	1,87%	65% (HCV RNA)
Czerwiński 2007	Zmarli potencjalni dawcy organów, populacja ogólna; n = 2857	Polska; 2001-2005	2,6%	Bd
Brackowska 2006	Studenci medycyny (n = 566) i studenci uczelni niemedycznych (n = 517); średni wiek: 23,3;22,8; odsetek kobiet: 63,3%; 72,6%	Katowice; 2003-2004	1,4% (st. med.) 1,9% (st. nmed)	Potw. Western-blot 29% (3/17)

Źródło	Populacja	Zasięg geograficzny / rok	Rozpowszechnienie	% potwierdzonych zakażeń
<i>Borzęcka 2007</i>	Ochotnicy, grupa ryzyka wyłoniona na podstawie ankiety (n = 143); średnia wieku 48,6; odsetek kobiet 68,5%	Województwo opolskie; 2006	2,09%	100% (HCV RNA) (3 osoby)
<i>Gańczak 2009a</i>	Pacjenci 4 oddziałów chirurgicznych (zabiegi planowane 77%), n = 400; mediana wieku: 51 lat (19-93 lat); odsetek kobiet: 48,7%	Szczecin; 2006-2007	1,5%	Bd
<i>Aniszewska 2009</i>	Kobiety ciężarne; n = 544; średni wiek: 29,9 lat	Województwo mazowieckie; 2007-2008	2,02%	Bd
<i>Gańczak 2009b</i>	Pacjenci 16 oddziałów zabiegowych (zabiegi planowane 72%); n = 1652; mediana wieku: 49 lat (14-93 lat); odsetek kobiet: 68%	Województwo zachodnio-pomorskie; 2008-2009	0,9%	bd
<i>Zagożdżon 2009</i>	Pracownicy ochrony zdrowia, n = 4248; średni wiek: 41,9 lat; odsetek kobiet: 85,5%	Województwo pomorskie, Polska Płn; 2005-2009	1,3%	Bd
<i>Seyfried 2005; Brojer 2005</i>	Dawcy krwi: ogółem (n = 4233119) pierwszorazowi (n = 1713288) wielokrotni (n = 2519831)	Polska; 1994-2003	0,48% 0,86% 0,23%	18% (HCV RNA, 2003 r.)

Celem badania *Godzik 2012* było określenie rozpowszechnienia zakażeń HCV w populacji polskiej oraz określenia dodatknej wartości predykcji badań przesiewowych ELISA. W latach 2010-2011 do badania włączono 4 822 dorosłe osoby, które były hospitalizowane na oddziałach chirurgii ogólnej i urazowo-ortopedycznej w województwach lubelskim, mazowieckim (również na oddziale laryngologicznym), świętokrzyskim, warmińsko-mazurskim i wielkopolskim. Badanie polegało na pobraniu krwi żyłnej oraz wypełnieniu anonimowej ankiety. W surowicy wykonano oznaczenie obecności przeciwciał anti-HCV przy użyciu testu ELISA IV generacji (dwa powtórzenia) oraz za pomocą metody Western Blot (WB). W celu oszacowania rozpowszechnienia przeciwciał anti-HCV jako wynik dodatni uznano powtarzalnie reaktywny wynik testu ELISA potwierdzony metodą WB. W celu oszacowania rozpowszechnienia anti-HCV w populacji ogólnej Polski wykonano standaryzację bezpośrednią ze względu na grupę wiekową (<30, 30-49, 50-69, ≥70), płeć i miejsce zamieszkania (miasto, wieś) do populacji Polski z 2010 r. (wg danych Głównego Urzędu Statystycznego na VI 2010 r.). Obecność przeciwciał anti-HCV po jednokrotnym oznaczeniu testem ELISA wykryto u 92 (1,91%) pacjentów. Dwukrotnie reaktywny wynik testu przesiewowego uzyskano w 46 z 92 (50%) przypadków. W odniesieniu do całej zbadanej grupy odsetek ten stanowi 0,95%. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko swoistym antygenom wirusa HCV potwierdzona w teście WB wykryto u 54 (1,12%) pacjentów. Standaryzowany do populacji Polski 2010r. wskaźnik rozpowszechnienia przeciwciał przeciwko HCV wyniósł 0,86% (95% przedział ufności: 0,59% -1,14%), co stanowi około 270 000 dorosłych (*Godzik 2012*).

Celem ogólnopolskiego badania epidemiologicznego (*Flisiak 2011*) była ocena rozpowszechnienia zakażeń wirusem HCV wśród pacjentów i pracowników służby zdrowia. W przeprowadzonym między październikiem 2009, a lutym 2010 roku badaniu przebadano w kierunku występowania przeciwciał anti-HCV próbki serum pobrane od 26 057 wolontaryjnie uczestniczących w badaniu pacjentów i pracowników kilku dużych placówek służby zdrowia – szpitali i przychodni (w tym Poradni dla nosicieli HIV) niezwiązanych z leczeniem WZW i chorób wątroby. Wśród osób z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała anti-HCV przeprowadzono dodatkowe testy na obecność HCV RNA, a 18 233 spośród wszystkich uczestników badania dodatkowo wypełniło anonimowy kwestionariusz, którego celem było ustalenie możliwych czynników ryzyka zakażenia wirusem HCV. Badanie *Flisiak 2011* jest najbardziej wiarygodną próbą oszacowania rozpowszechnienia HCV w Polsce. Jest to badanie ogólnopolskie, przeprowadzone na stosunkowo dużej liczbie uczestników, w którym nie ustalono żadnych ograniczeń odnośnie doboru populacji, natomiast włączono m.in. reprezentatywną próbę pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Obliczone w badaniu rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wyniosło dla całej populacji 1,9%, z czego u 31% potwierdzono obecność HCV RNA. Oznacza to, że u około 230 tys. osób w Polsce występuje aktywne zakażenie wyrażone obecnością HCV RNA, wymagające potencjalnie wdrożenia leczenia. Z uwagi na bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg choroby wiele przypadków pozostaje jednak niewykrytych.

Dane dotyczące dynamiki występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce są publikowane przez Państwowy Zakład Higieny w „Meldunkach o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce” oraz rocznych biuletynach „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” od roku 1997 (odkąd rozpoczęto rejestrację WZW C jako odrębnej jednostki chorobowej). Do 2005 roku rejestrowano wyłącznie przypadki objawowe. Do 2004 roku liczba rocznie zgłaszanych zachorowań była na ogół poniżej 2000 przypadków. W latach 2005-2006 zarejestrowano wzrost do około 300 zachorowań na rok, po czym w latach 2007-2009 wystąpił spadek do ok. 2000 przypadków zachorowań rocznie. W liczbie tej ujęte są zarówno zakażenia świeże, jak i nabyte w przeszłości, wykrywane przypadkowo, lub w późnej objawowej fazie rozwoju WZW C (*Stępień 2011*).

Od 2006 roku zaczęto także zgłaszać wszystkie – także bezobjawowe – nowo wykryte przypadki HCV. Ich liczba w latach 2006-2008 wynosiła kolejno 5 305, 10 234 i 8 952. Po uściśleniu w 2009 r. definicji opartej wyłącznie na kryteriach laboratoryjnych, roczna liczba zachorowań utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie (średnio ok. 2,2-2,6 tys. przypadków rocznie; Tabela 4).

Obecnie, ze względu na konieczność zapewnienia porównywalności z danymi z wcześniejszych lat, wszystkie przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu C są w Polsce kwalifikowane równocześnie w oparciu o dwie definicje: wprowadzoną z 2009 roku oraz definicję przypadków objawowych wpro-

wadzoną w 2005 r. (PZH Definicje 2011). Zgodnie z najnowszą definicją z 2009 roku notowane są przypadki potwierdzone za pomocą co najmniej jednego z dwóch kryteriów laboratoryjnych: 1) wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi, lub 2) wykazanie przeciwciał swoistych dla HCV potwierdzone innym testem w kierunku obecności przeciwciał; jednocześnie obraz kliniczny nie ma znaczenia, w przeciwieństwie do definicji przypadku z 2005 r. gdzie podstawą diagnostyki jest obraz kliniczny – odpowiadający zapaleniu wątroby (np. ostre pojawienie się objawów i żółtaczki lub wzrost aktywności transaminaz; PZH Definicje 2011). Należy zauważyć, że powyższe definicje nie wykluczają się wzajemnie, a przypadki spełniające kryteria obu definicji są wykazywane dwukrotnie w sprawozdaniach (MZ-56) o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach.

Dane PZH o zgłoszonych rozpoznanych przypadkach WZW typu C wg definicji przypadku z 2005 i 2009 roku przedstawiono w poniższych tabelach, wykorzystując następujące publikacje: PZH 1998, PZH Biuletyn 2000, PZH Biuletyn 2001, PZH Biuletyn 2002, PZH Biuletyn 2003, PZH Biuletyn 2004, PZH Biuletyn 2005, PZH Biuletyn 2006, PZH Biuletyn 2007, PZH Biuletyn 2008, PZH Biuletyn 2009, PZH Biuletyn 2010, PZH Biuletyn 2011, PZH Biuletyn 2012, PZH Biuletyn 2013, PZH 2014.

Tabela 3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (B17.1; B18.2) wg definicji przypadku z 2005 roku – liczba zachorowań i zapadalność.

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2013*	583	714	646	758	2701	7,02
2012	555	588	518	631	2292	5,95
2011	522	561	584	671	2338	6,07
2010	509	527	520	555	2111	5,53
2009	522	450	490	477	1 939	5,08
2008	583	626	514	630	2 353	6,17
2007	767	651	579	756	2 753	7,22
2006	687	710	758	794	2 949	7,73
2005	715	815	700	767	2 997	7,85
2004	521	530	480	626	2 157	5,65
2003	543	525	491	696	2 255	5,90
2002	477	493	457	551	1 978	5,17

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2001	475	564	425	489	1 953	5,05
2000	572	527	441	546	2 086	5,4
1999	451	486	444	607	1 988	5,14
1998					1 560	4,03
1997					998	2,58

* wstępne dane.

Zgodnie z definicją przypadku przyjętą w 2005, roku według wstępnych danych prezentowanych w Biuletynach PZH w 2013 roku rozpoznano 2 701 przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu C, co odpowiadało zapadalności na poziomie 7,02/100 000 mieszkańców.

Tabela 4. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku przyjętej w 2009 roku – liczba zakażeń i zapadalność.

Lata	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2013*	550	678	625	789	2642	6,86
2012	526	604	488	647	2265	5,88
2011	500	530	553	658	2241	5,82
2010	519	552	541	566	2178	5,70
2009	430	463	523	475	1 891	4,96

* wstępne dane.

Zgodnie z definicją przypadku przyjętą w 2009 roku według wstępnych danych prezentowanych w Biuletynach PZH w 2013 roku rozpoznano 2 642 przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu C, co odpowiadało zapadalności na poziomie 6,86/100 000 mieszkańców.

Wg danych Polskiej Grupy Ekspertów HCV, około 200 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymaga pilnego zdiagnozowania i leczenia zakażeń HCV. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 tys., co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (PGE HCV 2014).

1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej

Na roczną liczebność populacji pacjentów docelowej dla symeprewiru składają się:



Oszacowanie skumulowanej liczby dotychczas rozpoznanych chorych na przewlekłe WZW C, kwalifikujących się rocznie do leczenia przeciwwirusowego, jest obarczone znaczną niepewnością z uwagi na nieznaną dokładnie liczbę wszystkich rozpoznanych zakażeń HCV oraz w szczególności odsetka chorych, u których rozwinęło się zakażenie przewlekłe. Z tego względu bardziej wiarygodne od oszacowań epidemiologicznych wydaje się oparcie na danych dotyczących zapotrzebowania na leczenie przeciwwirusowe w ostatnich latach w Polsce. Wskutek zwiększenia (począwszy od 2007-2008 roku) środków na finansowanie programu leczenia przewlekłego WZW typu C przez Narodowy Fundusz Zdrowia, od kilku lat ogólna sytuacja w dostępności do terapii uległa znaczącej poprawie. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba osób oczekujących na leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C według stanu na koniec grudnia 2013 wynosiła 2 831 osób, zaś mediana średniego czasu oczekiwania wynosiła 11 dni. W 48% komórek realizujących program leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C średni czas oczekiwania wynosił 0 dni, co wskazuje że ograniczenia w dostępności do leczenia w niektórych ośrodkach są związane z wydajnością systemu.

Oszacowanie liczby rocznych terapii przeciwwirusowych przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków stosowanych w programach lekowych, publikowanych comiesięcznie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w formie komunikatów DGL. Na podsta-

wie liczby zrefundowanych opakowań preparatów interferonów pegylowanych alfa w ostatnim roku kalendarzowym (2013 r.) oraz opisanych poniżej założeń dotyczących średniego dawkowania, czasu trwania terapii i struktury występowania genotypów G1/4 i G2/3 w populacji leczonych oszacowano, że aktualne zużycie leków w programie leczenia WZW C odpowiada pełnej terapii 2 962 chorych, w tym 2 518 chorych z genotypami 1 lub 4. Kalkulację przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5. Oszacowanie rocznego zużycia pegylowanego interferonu w programie leczenia WZW C.

Schemat terapii przeciwwirusowej	Liczba zrefundowanych jednostek [mcg] – wszystkie wskazania *	% stosowania w WZW C	Liczba zrefundowanych jednostek [mcg] – WZW C	zużycie [mcg] / tydzień ***	Liczba zrefundowanych tygodni terapii – WZW C
Peginterferon alfa-2a	21 394 950	75% **	16 046 213	180	89 146
Peginterferon alfa-2b	3 519 565	100%	3 519 565	112	31 399
Łącznie	24 914 515		19 565 778		120 545

* Peginterferon alfa-2a: WZW B i C; Peginterferon alfa-2b: WZW C

** pozostałe 25% - terapia WZW B (*Borek 2012* na podst. danych NFZ)

*** zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym oraz strukturą masy ciała pacjentów z SMPT (zob. także Rozdział 1.1.10.1.2)

Tabela 6. Kalkulacja rocznej liczby terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem PR, w podziale na genotyp HCV.

Parametr	Genotyp 1/4	Genotyp 2/3	Źródło / uzasadnienie
długość terapii jednego chorego	44 tyg.	22 tyg.	Genotyp 1 - dane z rejestru SMPT (<i>Aestimo 2012a</i>); ze względu na identyczne schematy leczenia w G1 i G4, czas leczenia dla genotypu 4 założono jak dla G1; Zalecany czas leczenia w genotypach 2 i 3 jest dwukrotnie krótszy niż w G1/4 (<i>PPL Olysio 2014</i>)
udział w liczbie leczonych [%]	85%	15%	Zgodnie ze strukturą występowania poszczególnych genotypów HCV w Polsce (G1 – 80%, G4 – 5%; <i>Flisiak 2012, Panasiuk 2013</i>)
udział w zużyciu leku [%]	91,89%	8,11%	kalkulacja na podstawie powyższych danych: $(91,89\% = 44 \times 85\% / (44 \times 85\% + 22 \times 15\%))$
liczba tygodni terapii	110 771	9 774	kalkulacja na podstawie powyższych danych: iloczyn liczby tygodni terapii WZW C (120 545, zob. Tabela 5) i udziału genotypów w zużyciu (G1/4 – 91,89%, G2/3 – 8,11%)
liczba pacjento-terapii	2 518, w tym: G1 – 2 370 G4 – 148	444	kalkulacja na podstawie powyższych danych: iloraz liczby tygodni leczenia (G1/4 – 110 771, G2/3 – 9 774) i średniego czasu leczenia (G1/4 – 44 tyg., G2/3 – 22 tyg.)
liczba pacjento-terapii - wszystkie genotypy	2 962		Suma liczby terapii G1/4 i G2/3

* dane Polskiej Grupy Ekspertów HCV.

Oszacowana liczba rocznych terapii przeciwwirusowych wynosi 2 962, z czego 2 370 przypada na populację z genotypem 1, a 148 – na chorych z genotypem 4 HCV. Biorąc pod uwagę, że pacjenci pediatryczni stanowią zaniedbywalny odsetek wszystkich leczonych (*NFZ 2009, NFZ Uchwała 20/2014*) założono, że oszacowana populacja dotyczy dorosłych pacjentów z pWZWC.

Należy zwrócić uwagę, że w połowie 2013 roku do programu lekowego dodano dwa inhibitory proteazy – telaprewir i boceprewir, stosowane w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Średni czas stosowania peginterferonu alfa w terapii trójlekowej jest nieco krótszy niż dla terapii dwulekowej, co wynika z możliwości skrócenia terapii u chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną, wcześniej nieleczonych (TPV, BOC) oraz nawrotem (tylko TPV), w schematach zależnych od odpowiedzi (RGT). Ponieważ skrócenie terapii w schematach RGT następuje najwcześniej po 24-28 tygodniu, a leczenie trójlekowe wprowadzono w praktyce w czerwcu 2013 r., efekt skrócenia czasu leczenia PR w populacji nie jest zauważalny w okresie 2013 r. W związku z tym, wykorzystanie w powyższych

oszacowaniach średniego czasu terapii peginterferonem na poziomie 44 tyg. (tj. terapii dwulekowej wg rejestru SMPT) było uzasadnione.

Celem walidacji uzyskanej liczebności przeprowadzono alternatywne oszacowanie liczby leczonych, opierając się na danych dotyczących liczby osób objętych terapią przeciwwirusową w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dane, pochodzące z NFZ i dostarczone przez Polską Grupę Ekspertów HCV na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (AOTM-RK-4351-1/2012), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Chorzy z przewlekłym WZW typu C włączeni do programu terapeutycznego.

Lata	2001-2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba chorych	~ 2000	1 266	1 794	5 030	4 331	7 720	6 072	6 100	6 000

Od 2009 roku obserwuje się stabilizację liczby chorych objętych leczeniem w ramach programu na poziomie 6 000 pacjentów rocznie. Analiza wydatków płatnika publicznego na preparaty pegylowanych interferonów po 2011 roku wskazuje na utrzymanie tego trendu w kolejnych latach.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania dotyczącego rozpowszechnienia genotypów HCV w Polsce w latach 2003-2012, przeprowadzonego w populacji 14 651 pacjentów z 22 placówek zajmujących się diagnozą WZW C, genotyp 1 występuje u ok. 80% chorych, a genotyp 4 u dalszych 5% zakażonych HCV (Panasiuk 2013). Zakładając, że proporcjonalnie 80% terapii przeciwwirusowych dotyczy pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, szacunkowa roczna liczbę pacjentów z genotypem 1, leczonych corocznie w programie, wynosi 4 800.

Przedstawione liczebności obejmują wszystkich pacjentów uczestniczących w programie w okresie danego roku, wliczając chorych włączanych do leczenia w danym roku oraz pacjentów, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w poprzednim roku. Tym sposobem liczba 4 800 pacjentów z genotypem 1 HCV objętych rocznie leczeniem w ramach programu, nie jest równoznaczna z 4 800 pełnymi pacjento-terapiami w danym roku. Zakładając, że standardowa terapia przeciwwirusowa chorych z genotypem 1 HCV trwa około roku (wg danych z SMPT jest to ok. 44 tyg.), a przepływ chorych w programie jest równomierny w czasie (tj. pacjenci są włączani i wyłączani z leczenia tak, że całkowita liczba leczonych w danym punkcie czasu utrzymuje się na zbliżonym poziomie), szacunkowa liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (jak również liczba pełnych pacjento-terapii) stanowi około 50% liczby wszystkich uczestniczących rocznie w programie, tj. 2 400 chorych

z genotypem 1. Ze względu na jednakowy czas leczenia chorych z genotypami 1 i 4, powyższy schemat można odnieść także do populacji z genotypem 4 ($6\ 000 \times 5\% \times 50\% = \text{ok. } 150$ pełnych terapii).

Przeprowadzona dodatkowa analiza danych dotyczących przebiegu leczenia 813 chorych z genotypem 1 HCV w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*) potwierdza powyższe oszacowanie – uwzględniając wszystkie roczne terapie w wymienionych ośrodkach w 2007-2011 roku, pacjenci nowo włączani do programu stanowili 50% wszystkich chorych objętych terapią w danym roku (zob. Tabela 8).

Tabela 8. Przepływ pacjentów w programie na podstawie danych z trzech ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a).

Rok *	2007	2008	2009	2010	2011	łącznie
Pacjenci włączeni w danym roku	248	241	205	41	4	739
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie w danym roku	79	262	254	185	31	
Pacjenci, którzy rozpoczęli i zakończyli leczenie w danym roku	11	22	34	14	4	
Pacjenci leczeni przez pełny okres danego roku **	4	1	0	0	0	
Wszyscy pacjenci objęci programem w danym roku ***	320	482	425	212	31	1470
łącznie						739/1470=50%

* nie uwzględniono danych z 2006 roku, gdyż obejmowały one wyłącznie chorych włączonych do leczenia w tym roku (brak danych o liczbie pacjentów kontynuujących terapię z poprzedniego roku);

** rozpoczynający leczenie w poprzednim roku i kończący terapię w roku następnym (dotyczy pacjentów leczonych przez 72 tygodnie);

*** obliczane jako: Pacjenci włączeni w danym roku + Pacjenci, którzy zakończyli leczenie w danym roku + Pacjenci leczeni przez pełny okres danego roku - Pacjenci, którzy rozpoczęli i zakończyli leczenie w danym roku.

Podsumowując, oszacowana alternatywnie liczebność rocznej populacji leczonych z genotypem 1 HCV, wynosząca ok. 2 400 chorych, jest zbliżona do przedstawionego wcześniej oszacowania, potwierdzając zasadność przyjęcia rocznej liczby pacjento-terapii na poziomie 2 370 chorych z genotypem 1 oraz 148 chorych z genotypem 4.

Dodatkowe dane dotyczące liczby leczonych przeciwwirusowo w skali całej Polski uzyskano od dwóch ekspertów w ramach badania przeprowadzonej ankiety (zob. Rozdział 4.1.2). Dwóch innych ekspertów przedstawiło liczebności pochodzące wyłącznie z jednego ośrodka. Dostarczone dane mają charakter szacunkowy i wskazują, że liczba chorych leczonych rocznie w programie wynosi [redacted] chorych. Na podstawie przedstawionych liczebności nie było możliwe jednoznaczne zweryfikowanie założenia o stabilizacji liczby leczonych w programie ([redacted]).

Inne publikowane przez NFZ dane dotyczące liczby leczonych przeciwwirusowo są trudne do interpretacji i przełożenia na liczbę pacjento-terapii. W sprawozdaniu z działalności NFZ za 2013 r. podano, że liczba osób skreślonych w okresie styczeń-grudzień 2013 z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu” wyniosła 2 258 osób (NFZ 2013). Z kolei liczba osób otrzymujących świadczenie „Leki w programie lekowym - leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” wyniosła 7 111 w 2013 r. (NFZ Uchwała 5/2014) oraz 4 977 w pierwszej połowie 2014 r. (NFZ Uchwała 20/2014), przy czym są to wartości zsumowane dla poszczególnych komórek organizacyjnych, co może prowadzić do przeszacowania liczby unikalnych chorych w przypadku rozliczenia świadczenia u jednego chorego w kilku komórkach (np. poradni chorób zakaźnych i oddziału chorób zakaźnych). Powyższe liczebności uwzględniają zarówno chorych rozpoczynających leczenie w danym roku, jak i kontynuujących leczenie z poprzedniego roku, co dodatkowo utrudnia przełożenie na liczbę pełnych terapii.

Na podstawie danych statystycznych dotyczących przebiegu terapii 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a) obliczono, że w badanej populacji przeważali pacjenci wcześniej nieleczeni (n=586, 72%). Chorzy, którzy otrzymali uprzednio terapię przeciwwirusową stanowili 28% badanych (n=227). Odsetki te wykorzystano w dalszych kalkulacjach analizy. Pewne ograniczenia danych pochodzących z niewielkiej liczby ośrodków wynikają z faktu, że proporcje terapii pierwszorazowych i reterapii mogą być zróżnicowane w zależności od ośrodka – w ośrodkach z dużą kolejką oczekujących na leczenie może istnieć tendencja do włączania w pierwszej kolejności pacjentów dotychczas nieleczonych, natomiast świadczeniodawcy realizujący na bieżąco zapotrzebowanie na terapię pierwszorazową mogą włączać do programu większą liczbę chorych uprzednio przeleczonych celem pełnego zrealizowania kontraktu z Funduszem.

Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu, w przypadku chorych z genotypem 1a HCV wymagany jest ponadto brak mutacji Q80K w sekwencji NS3 proteazy. Proporcję chorych z genotypem 1, u której występuje jednocześnie podtyp 1a i polimorfizm NS3 Q80K wyznaczono jako iloczyn:

- Udziału chorych z genotypem 1a (spośród wszystkich G1) w Polsce, zaczerpniętego z dużego badania epidemiologicznego (Panasiuk 2013)
- Odsetka chorych z genotypem 1a, u których występuje polimorfizm NS3 Q80K, w oparciu o dane z podgrup G1a w badaniach RCT z udziałem symeprewiru (QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE, PROMISE, ATTAIN).

Wykorzystane dane oraz kalkulacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9. Rozkład podtypów genotypu 1 w Polsce.

Badanie	% (N=1 411)	Źródło
Genotyp 1a	2,5%	Panasiuk 2013
Genotyp 1b	97,5%	

Tabela 10. Odsetek chorych z genotypem 1a, u których występuje polimorfizm NS3 Q80K (populacja badań RCT dla symeprewiru, podgrupy z genotypem 1a).

Badanie	n	N	%
QUEST-1	90	219	41%
QUEST-2	38	157	24%
populacja chorych uprzednio nieleczonych - razem	128	376	34%
ASPIRE	51	189	27%
PROMISE	50	163	31%
ATTAIN	64	321	20%
populacja chorych uprzednio leczonych - razem	165	673	25%
Razem	293	1 049	28%

Tabela 11. Odsetek chorych z genotypem 1, u których występuje podtyp 1a z polimorfizmem NS3 Q80K.

Populacja	%	Źródło
Odsetek chorych z podtypem 1a genotypu 1	2,5%	Panasiuk 2013
Odsetek chorych z polimorfizmem NS3Q80K	28%	Populacja badań RCT dla symeprewiru (podgrupy z genotypem 1a)
Odsetek chorych z genotypem 1, u których występuje podtyp 1a z polimorfizmem NS3 Q80K	$2,5\% \times 28\% = 0,7\%$	Kalkulacja na podst. powyższych oszacowań

Ostatecznie, kryterium braku polimorfizmu NS3 Q80K przy jednoczesnym genotypie 1a spełnia 99,3% chorych z genotypem 1. W związku z tym, wykorzystane dalej w analizie oszacowania populacyjne dotyczące genotypu 1 (w tym liczba terapii przeciwwirusowych ogółem, liczba terapii trójlekowych TPV i BOC) skorygowano o czynnik 99,3%.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano ponadto następujące dane epidemiologiczne i rynkowe:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

- oszacowanie liczebności populacji w obrębie obecnych wskaźników refundacyjnych dla inhibitorów proteazy oparto na aktualnym zużyciu telaprewiru i boceprewiru w programie lekowym (szczegółowe oszacowania w Rozdziale 1.1.7.3, Tabela 14-Tabela 19), spójnym z alternatywnym oszacowaniem populacyjnym (zob. Rozdział 4.4).

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej dla symeprewiru przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Liczebność populacji docelowej dla symeprewiru.

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
Genotyp 1			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
W tym: liczba terapii / rok (Genotyp 1)	2 370	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ); <i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
W tym: z wyłączeniem chorych z genotypem 1a z polimorfizmem NS3 Q80K	2 353	99,3%	<i>Panasiuk 2013; badania RCT dla symeprewiru (zob. Tabela 11)</i>
W tym: chorzy leczeni pierwszorazowo (G1, <i>naïve</i>)	1 694	72%	<i>SMPT (Aestimo 2012a)</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Genotyp 4			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
W tym: liczba terapii / rok (Genotyp 4)	148	5%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
W tym: leczenie pierwszorazowe	107	72%	Założenie jak dla G1, na podst. <i>SMPT (Aestimo 2012a)</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
W tym: liczba terapii / rok (Genotyp 4)	148	5%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>

Zestawienie zbiorcze liczebności populacji docelowej, z podziałem na aktualny rodzaj leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczebność populacji docelowej dla symeprewiru - podsumowanie.

Parametr	Roczna liczebność	w tym:	
		aktualnie leczeni dwulekowo (PR)	aktualnie leczeni trójlekowo (TPV/PR lub BOC/PR)
Genotyp 1, wcześniej nieleczeni			
Genotyp 1, uprzednio leczeni			
Genotyp 4, wcześniej nieleczeni			
Genotyp 4, uprzednio leczeni			
RAZEM			

Ostatecznie, prognozowana liczebność populacji docelowej dla produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu wynosi [redacted] osób, z czego [redacted] chorych spełnia obecne wskazania refundacyjne dla refundowanych inhibitorów proteazy (telaprewiru i boceprewiru).

1.1.7.3 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym

W scenariuszu istniejącym, w rozważanym wskazaniu leczenia chorych z genotypami 1 i 4 HCV stosowane są następujące opcje terapeutyczne:

- terapia trójlekowa z zastosowaniem inhibitora proteazy (telaprewiru lub boceprewiru), interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny u chorych z genotypem 1 HCV, w obrębie następujących wskazań [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- terapia dwulekowa z zastosowaniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną u chorych z [REDACTED]

Inhibitory proteazy – telaprewir (Incivo®) i boceprewir (Victrelis®) – zostały objęte refundacją w ramach programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C od 1 maja 2013 roku (MZ 24/04/2013). Na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia raz w miesiącu publikowane są komunikaty o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w określonych jednostkach czasowych. Pierwsze niezerowe liczby zrefundowanych opakowań telaprewiru i boceprewiru pochodzą z czerwca 2013 r. Na chwilę przygotowywania pierwotnej analizy złożonej do AOTM, dostępne dane NFZ dotyczące wielkości refundacji inhibitorów proteazy obejmowały okres 12 pierwszych miesięcy, tj. od czerwca 2013 r. do maja 2014 r. W celu bardziej realistycznego oszacowania zużycia inhibitorów proteazy, w niniejszej aktualizacji analizy wpływu na budżet uwzględniono ostatnie dostępne (na chwilę przeprowadzenia aktualizacji) dane NFZ, obejmujące okres narastająco od początku roku do listopada 2014 r. (Komunikat DGL 23/02/2015). Dane te wykorzystano do wyznaczenia aktualnego udziału schematów trójlekowych w całkowitej liczbie terapii chorych z genotypem 1 jak również pomocniczo do oszacowania liczebności populacji docelowej. Oszacowania oparto ponadto na założeniach dotyczących udziału pacjentów wcześniej nieleczonych (*naïve*) oraz uprzednio leczonych (*experienced*) w terapii trójlekowej oraz średniej długość stosowania inhibitorami proteazy w zależności od linii leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zrefundowanych opakowań preparatów boceprewiru oraz telaprewiru w okresie 2014 roku.

Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 23/02/2015)

Okres	Liczba zrefundowanych opakowań	
	Boceprewir	Telaprewir
styczeń-listopad 2014 rok	2 243,24	5 982,19
Ekstrapolacja na 2014 rok *	2 447,17	6 526,03

* przy założeniu zużycia w grudniu 2014 r. na poziomie średniej z pozostałych miesięcy

Zgodnie ze schematami dawkowania inhibitorów proteazy w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, jedno opakowanie leku Incivo® (telaprewir) wystarcza na tygodniową terapię, natomiast w przypadku produktu leczniczego Victrelis® (boceprewir) jedno opakowanie pokrywa zapotrzebowanie chorego na 4 tygodnie terapii. Zrefundowaną liczbę tygodni leczenia odpowiednio dla telaprewiru i boceprewiru obliczono jako iloczyn liczby zrefundowanych opakowań oraz liczby tygodni leczenia przypadającej na opakowanie jednostkowe.

Tabela 15. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.

Okres	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	
	Boceprewir*	Telaprewir**
2014 rok	9 788,69	6 526,03

* ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1/4;

** ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1.

W następnym etapie należało uwzględnić udziały chorych, którzy byli uprzednio leczeni oraz tych, u których nie stosowano wcześniej żadnej terapii. Zgodnie z oszacowaniem 3 z 4 ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym (zob. Rozdział 4.1.2) założono, że chorzy wcześniej nieleczeni stanowią █████, a uprzednio leczeni przeciwwirusowo – █████ wszystkich leczonych w schematach trójlekowych. Średni czas stosowania boceprewiru oraz telaprewiru w populacji chorych wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych został zaczerpnięty z modelu farmakoekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej - *Olysio AE 2014* (zob. również Tabela 35). Średnią długość terapii niezależnie od linii leczenia obliczono jako średnią z długości stosowania PI w populacjach wcześniej leczonych i nieleczonych chorych, ważoną udziałem pacjentów *naïve* i *experienced* (zob. Tabela 16).

Tabela 16. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.

Okres	Odsetek chorych	Średni czas stosowania PI[tyg.]	
		Boceprewir	Telaprewir
pacjenci wcześniej nieleczeni	█████	█████	█████
pacjenci wcześniej leczeni	█████	█████	█████
Średni czas stosowania leczenia [tyg.]		█████	█████

Średni czas stosowania terapii trójlekowej w populacji chorych z WZW C z udziałem boceprewiru wynosi █████ tygodnie, natomiast z zastosowaniem telaprewiru – █████ tygodni.

Znając liczbę zrefundowanych tygodni leczenia pacjentów z WZW C z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w 2013 i 2014 roku oraz średnią długość terapii możliwe było oszacowanie liczby terapii trójlekowych. Kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.

Okres	Średni czas stosowania	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	Liczba pacjento-terapii
Schemat BOC/PR			
2014 rok	■	9 788,69	■
Schemat TPV/PR			
2014 rok	■	6 526,03	■

Zestawienie liczby pacjento-terapii z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w podziale na inhibitor proteazy i linię leczenia, zamieszczono w tabeli.

Tabela 18. Liczba terapii trójlekowych w ramach programu leczenia WZW C.

Parametr	Genotyp 1		
	Razem	naïve	experienced
Roczna liczba leczonych TPV	■	■	■
Roczna liczba leczonych BOC	■	■	■
Liczba leczonych PI - Razem	■	■	■

Roczna liczba terapii trójlekowych w ramach programu leczenia WZW C wynosi ■ chorych, z czego ■ stanowią chorzy dotychczas nieleczeni, a ■ – chorzy uprzednio leczeni przeciwwirusowo. Po usunięciu chorych z genotypem 1a i polimorfizmem NS3 Q80K (przy założeniu, że stosowanie TPV i BOC jest niezależne od występowania polimorfizmu Q80K), liczebności przedstawiają się następująco: ■ terapii trójlekowych, w tym ■ terapii pierwszorazowych i ■ reterapii (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Liczba terapii trójlekowych w ramach programu leczenia WZW C (z pominięciem pacjentów z genotypem 1a z polimorfizmem NS3 Q80K).

Parametr	Genotyp 1		
	Razem	naïve	experienced
Roczna liczba leczonych TPV	■	■	■
Roczna liczba leczonych BOC	■	■	■
Liczba leczonych PI - Razem	■	■	■

Należy podkreślić, że niniejsze oszacowania opierają się na liczbie pełnych pacjento-terapii (tj. liczbie terapii w średniej długości stosowania PI) i mogą być niższe od raportowanych przez NFZ liczebności wszystkich pacjentów leczonych w danym roku., co jednak nie oznacza niedoszacowania populacji w

niniejszej analizie. Dane NFZ uwzględniają bowiem również chorych, którzy otrzymali niepełną terapię np. wskutek rozpoczęcia terapii w poprzednim roku kalendarzowym bądź upłynięciem roku kalendarzowego przed planowanym zakończeniem terapii. Z tego względu nieuzasadnione jest utożsamienie liczby pełnych terapii z danymi NFZ o liczbie wszystkich pacjentów w programie. Ponieważ kalkulacja wydatków płatnika w BIA została przeprowadzona w oparciu o koszty pełnej terapii, zastosowaną w analizie jednostkę populacyjną (pełne pacjento-terapię) należy uznać za prawidłową.

Przeprowadzone dodatkowo oszacowanie liczebności populacji docelowej dla TPV i BOC w oparciu m.in. o wskaźniki epidemiologiczne i dane z SMPT wskazują, że populacja aktualnie leczona trójlekowo (wg. stanu na 2014 r.) praktycznie pokrywa się z alternatywnym oszacowaniem epidemiologicznym, co może wskazywać na prawdopodobne osiągnięcie docelowego udziału przez TPV i BOC, tj. wysycenie populacji w obrębie aktualnych wskazań refundacyjnych (██████████ pacjentów; zob. Tabela 18 oraz Tabela 91 w Załączniku). W związku z tym w analizie założono, że w pierwszych dwóch latach horyzontu liczba leczonych TPV i BOC utrzyma się na poziomie z 2014 roku. Założenie to można traktować jako konserwatywne z uwagi na niższy koszt SMV względem innych PI (w związku z czym, przy wyższej liczbie leczonych TPV i BOC zastępowana byłaby odpowiednio większa liczba terapii PI, co prowadziłoby do wzrostu oszczędności).

Wyznaczona na podstawie powyższych oszacowań struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym, w dwóch pierwszych latach od zakładanego wprowadzenia programu dla leku Olysio®, została przedstawiona w poniższej tabeli. Ze względu na brak rejestracji telaprewiru i boceprewiru w leczeniu chorych z genotypem 4 HCV, w populacji G4 udział terapii dwulekowej wynosi 100%.

Tabela 20. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący.

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
Rok 1					
SMV/PR	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■	■
PR	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV/PR	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	■

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
BOC/PR	■	■	■	■	■
PR	■	■	■	■	■

Liczebności przedstawiono w zaokrągleniu do pełnych pacjentów, jednak w kalkulacjach wpływu na budżet posługiwano się wartościami dokładnymi.

Przedstawiona struktura, wraz oszacowaniem kosztów terapii przeciwwirusowej (zob. Tabela 42, Tabela 43), stanowiła podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszu istniejącym.

1.1.7.4 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym

W scenariuszu nowym, w związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Olysio®, symeprewir będzie przejmował część udziałów dotychczas stosowanych we wnioskowanych wskazaniach opcji leczenia:

- terapii trójlekowej z zastosowaniem inhibitora proteazy (telaprewiru lub boceprewiru), interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) oraz rybawiryny u chorych [redacted]

[redacted]

[redacted]

- terapii dwulekowej z zastosowaniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną u chorych z genotypem 1 HCV:

[redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- terapii dwulekowej z zastosowaniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną u chorych z genotypem 4 HCV:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prognozowane docelowe udziały rynkowe symeprewiru do wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego określono w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych (wzór i wyniki ankiety przedstawiono w załączniku, Rozdział 4.1). Poziom zastępowania obecnie refundowanych schematów przedstawiono oddzielnie dla genotypów oraz linii leczenia. W kilku przypadkach eksperci przedstawili oszacowania w dwóch wariantach w zależności od poziomu cenowego Olysio®, zaznaczając, że w praktyce udziały symeprewiru będą warunkowane ceną leku i możliwością finansowania. W niniejszej analizie wykorzystano oszacowania w wariantach najbardziej odpowiadających proponowanej cenie produktu Olysio® (tj. na poziomie obecnie refundowanych PI) oraz przy założeniu braku ograniczeń finansowania programu.

Strukturę rynku terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym rozważano w trzech wariantach – podstawowym, minimalnym i maksymalnym. W wariantcie podstawowym wykorzystano środkowe oszacowania ekspertów dotyczące zastępowania strategii dwu- i trójlekowych, natomiast w wariantcie minimalnym – oszacowanie minimalne. W wariantcie maksymalnym założono z kolei pełne (100%) zastępowanie terapii dwulekowej. W każdym wariantcie zakładano, że symeprewir zastępuje inne terapie trójlekowe proporcjonalnie do ich obecnych udziałów. Docelowy poziom zastępowania poszczególnych terapii w wyróżnionych populacjach analizy w wariantcie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
TPV/PR	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■
PR	■	■	■	■

Analogiczne prognozy przyjęte w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym, zamieszczono w kolejnych tabelach.

Tabela 22. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
TPV/PR	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■
PR	■	■	■	■

Tabela 23. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
TPV/PR	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■
PR	■	■	■	■

W analizie przyjęto, że przedstawione powyżej, docelowe udziały symeprewiru będą osiągnięte w drugim roku refundacji. Założono także, że udział SMV/PR w pierwszym roku będzie zbliżony do osiągniętego przez obecnie refundowane inhibitory proteazy – telaprewir i boceprewir – w analogicznej sytuacji, tj. w pierwszym roku po ich wprowadzeniu do programu lekowego.

Rozpowszechnienie TPV i BOC w populacji docelowej w pierwszym roku refundacji określono w oparciu o dane NFZ dotyczące refundacji leków (szczegóły w załączniku – Rozdział 4.5) oraz roczną docelową liczebność populacji dla terapii trójlekowych, wynoszącą, zgodnie z założeniem osiągnięcia wysycenia w 2014 r., ■ pacjentów (zob. argumentacja w Rozdziale 1.1.7.3). Kalkulacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Tempo osiągnięcia docelowego udziału PI w pierwszym roku refundacji.

Parametr	Wartość	Źródło
Docelowa roczna liczebność populacji dla TPV i BOC	■	założenie osiągnięcia populacji docelowej w 2014 r; Tabela 18
Liczebność leczonych TPV i BOC w pierwszym roku refundacji	■	Na podstawie danych NFZ (zob. Rozdział 4.5)
% docelowego udziału terapii trójlekowych w pierwszym roku refundacji	■	Iloraz powyższych wartości

Podsumowując:

- udział SMV/PR w pierwszym roku refundacji obliczano jako iloczyn docelowego udziału (wariant podstawowy - Tabela 21, warianty skrajne - Tabela 22 i Tabela 23) oraz tempa osiągnięcia tego udziału w pierwszym roku (■); założono, że tempo to jest takie samo dla każdej subpopulacji oraz zastępowanej technologii opcjonalnej
- w drugim roku refundacji osiągnięte są udziały docelowe (Tabela 21 - Tabela 23).

Strukturę rynku w scenariuszu nowym w wariacie podstawowym zamieszczono w poniższej tabeli. Liczebności przedstawiono w zaokrągleniu do pełnych pacjentów, jednak w kalkulacjach wpływu na budżet posługiwano się wartościami dokładnymi.

Tabela 25. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant podstawowy.

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
Rok 1					
SMV/PR	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■	■
PR	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV/PR	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■	■
PR	■	■	■	■	■

Przykładowo, liczebność chorych z G1 wcześniej nieleczonych, którzy otrzymają SMV/PR w 1 roku (■ osób), obliczono jako sumę iloczynów liczebności leczonych TPV/PR, BOC/PR i PR w analogicz-

nym roku w scenariuszu istniejącym (odpowiednio ██████████; zob. Tabela 20) oraz stopnia zastąpienia tych terapii przez SMV/PR (odpowiednio ██████████
 ██████████ zob. Tabela 21 oraz Tabela 24); zatem liczba leczonych SMV/PR = ██████████
 ██████████ (por. Tabela 25). Podobnie, liczbę leczonych terapiami zastępowanymi przez SMV/PR obliczano jako iloczyn liczby leczonych w tym schemacie w scenariuszu istniejącym i proporcji pozostałej po przejściu przez SMV/PR (tj. w pierwszym roku: ██████████ dla terapii trójlekowych i ██████████ dla PR). Przykładowo, liczba terapii TPV/PR w rozważanej subpopulacji G1 *naïve* wynosi w pierwszym roku scenariusza nowego ██████████. Pozostałe liczebności w pierwszym i drugim roku obliczano analogicznie (szczegóły w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA).

Analogiczną strukturę dla wariantów: minimalnego i maksymalnego przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant minimalny.

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	G1, <i>naïve</i>	G1, <i>experienced</i>	G4, <i>naïve</i>	G4, <i>experienced</i>	
Rok 1					
SMV/PR	████	████	████	████	████
TPV/PR	████	████			████
BOC/PR	████	████			████
PR	████	████	████	████	████
Rok 2					
SMV/PR	████	████	████	████	████
TPV/PR	████	████	██	██	████
BOC/PR	████	██	██	██	████
PR	████	██	████	████	████

Tabela 27. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant maksymalny.

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
	G1, <i>naïve</i>	G1, <i>experienced</i>	G4, <i>naïve</i>	G4, <i>experienced</i>	
Rok 1					
SMV/PR	████	████	████	████	████
TPV/PR	██	████			████
BOC/PR	██	██			████

Schemat leczenia	Genotyp 1		Genotyp 4		Razem
PR	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV/PR	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	■
BOC/PR	■	■	■	■	■
PR	■	■	■	■	■

Podsumowując, łączna liczba terapii w schemacie SMV/PR w wariacie podstawowym wynosi ■ w pierwszym i ■ w drugim roku programu. W wariantach minimalnym i maksymalnym, roczna liczebność leczonych produktem Olysio® w obu genotypach łącznie wynosi odpowiednio ■ (Rok 1) oraz ■ (Rok 2).

Przedstawiona struktura, wraz oszacowaniem kosztów terapii przeciwwirusowej (zob. Tabela 42, Tabela 43), stanowiła podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszu nowym.

1.1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce potwierdziły obecność HCV RNA we krwi wskazującą na aktywne zakażenie na poziomie 0,6%, co oznacza około 200-230 tys. dorosłych mieszkańców Polski wymagających pilnego zdiagnozowania i leczenia przeciwwirusowego (*Flisiak 2011, PGE HCV 2014*). Biorąc pod uwagę strukturę występowania genotypów HCV w Polsce (ok. 85% HCV G1-G4) można szacować, że maksymalna liczba chorych u których można zastosować symeprewir, wynosi 170-200 tys. osób z genotypem 1 HCV. W praktyce, biorąc pod uwagę niską wykrywalność zakażeń HCV w Polsce (na poziomie 15%), liczba zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia będzie wielokrotnie niższa. Uwzględniając wyłącznie rozpoznawane przypadki HCV, roczna liczebność populacji w której można zastosować symeprewir zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, ■
■
■
■
■).

1.1.9 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na chwilę obecną produkt leczniczy Olysio® nie jest finansowany ze środków publicznych. Roczna liczebność populacji chorych z przewlekłym WZW typu C, w której stosowany jest symeprewir, wynosi zatem **0 osób**.

1.1.10 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - inhibitory proteazy (symeprewir, telaprewir, boceprewir)
 - terapia dwulekowa (pegylowany interferon alfa, rybawiryna)
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na krótki horyzont analizy oraz fakt, że oszczędności kosztów powikłań marskości są odległe w czasie, w modelu nie uwzględniano kosztów występujących po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł.

1.1.10.1 Koszty leków przeciwwirusowych**1.1.10.1.1 Ceny jednostkowe leków**

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi [REDACTED] (cena oficjalna). Obliczenie urzędowej ceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]
Olysio	7 kapsułek a 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analizę przeprowadzono wariantach:

- z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

W analizie bez uwzględnienia RSS, ceny leków przeciwwirusowych przyjmowano na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 września 2014 r. (MZ 22/08/2014).

W wariantach z uwzględnieniem RSS przyjęto zaktualizowaną propozycję instrumentu dzielenia ryzyka dla symeprewiru, polegającą na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny efektywne pozostałych leków przeciwwirusowych obliczano na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych comie-

sięcznie przez centralę NFZ w formie Komunikatów DGL. Zamieszczone w komunikatach NFZ liczby i wartości zrefundowanych opakowań umożliwiają oszacowanie realnych efektywnych cen opakowania jednostkowego, potencjalnie odzwierciedlających niektóre instrumenty dzielenia ryzyka. Biorąc pod uwagę, że instrumenty podziału ryzyka stanowią informację poufną, informacje zamieszczone w komunikatach NFZ są jedynym ogólnie dostępnym źródłem oszacowania cen dla płatnika po uwzględnieniu RSS. W analizie wykorzystano średnie wartości refundacji za opakowania jednostkowe, pochodzące z ostatniego dostępnego komunikatu, tj. narastająco za okres od początku roku do czerwca 2014 r. (Komunikat DGL 26/09/2014).

W przypadku telaprewiru wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie zbiorcze cen jednostkowych: urzędowych (wykorzystanych w analizie bez uwzględnienia RSS) i realnych (wykorzystanych w analizie z RSS) uwzględnionych leków przeciwwirusowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Urzędowa (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	7 kaps. × 150 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
	Telaprewir	28 tabl. × 375 mg	10 330,74 zł	[REDACTED]
	Boceprewir	336 kaps. × 200 mg	14 105,28 zł	14 003,46 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	812,96 zł
		1 × 50 mcg	311,85 zł	295,24 zł
	Peginterferon alfa-2b	1 × 80 mcg	498,96 zł	474,87 zł
		1 × 100 mcg	623,70 zł	594,85 zł
		1 × 120 mcg	748,44 zł	712,68 zł

Grupa leków	Lek	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			Urzędowa (wariant bez RSS)	Z komunikatów NFZ (wariant z RSS)
		1 × 150 mcg	935,55 zł	887,97 zł
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	0,12 zł
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	3,18 zł

1.1.10.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków

Preparaty inhibitorów proteazy – symeprewiru (Olysio®), telaprewiru (Incivo®) i boceprewiru (Victrelis®) są stosowane doustnie pod postacią tabletek lub kapsułek. Produkt Olysio® stosuje się raz na dobę w dawce 150 mg (jedna kapsułka; *ChPL Olysio*). Produkt Incivo® należy podawać w dawce 1 125 mg (trzy powlekane tabletki 375 mg) dwa razy na dobę, lub alternatywnie 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis® wynosi 800 mg (cztery kapsułki 200 mg), podawany doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (całkowita dawka dobową wynosi 12 kapsułek, czyli 2 400 mg; *ChPL Victrelis*). Jednostkowe opakowania produktów leczniczych Olysio® (7 kaps.) i Incivo® (42 tabl.) odpowiadają tygodniowej terapii jednego chorego, natomiast opakowanie Victrelis® (336 kaps.) pokrywa zapotrzebowanie na terapię czterotygodniową.

Zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym, jak również odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych:

- interferon pegylowany alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną stosuje się w dawce 180 mcg raz w tygodniu;
- dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a (produkt Copegus®) u chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi: 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg oraz 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg;
- interferon pegylowany alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną stosuje się w dawce 1,5 µg/kg masy ciała / tydzień; w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;

- dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b (produkt Rebetol®) - zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b.

Zasady dawkowania leków przeciwwirusowych w terapii dwu- i trójlekowej podsumowano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 30. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.

Grupa leków	Lek		Dawkowanie	Źródło
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir		150 mg / dz. (1 × 1 tabl. 150 mg)	PPL Olysis 2014
	Telaprewir		2 250 mg / dz. (3 × 2 tabl. 375 mg lub 2 × 3 tabl. 375 mg)	PPL Olysis 2014
	Boceprewir		2 400 mg / dz. (3 × 4 tabl. 200 mg)	PPL Olysis 2014
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a		180 mcg / tydz	PPL Olysis 2014
	Peginterferon alfa-2b		1,5 mcg/kg / tydz.	PPL Olysis 2014
Rybawiryna	Copegus® (stosowany z PegIFNα-2a)	m.c. <75 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	PPL Olysis 2014
		m.c. ≥75 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	
	Rebetol® (stosowany z PegIFNα-2b)	m.c. <65 kg	800 mg / dz. (4 tabl. 200 mg)	
		m.c. 65-80 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	
		m.c. 81-105 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	
	m.c. >105 kg	1 400 mg / dz. (7 tabl. 200 mg)		

Średnią cenę leków stosowanych w dawce zależnej od masy ciała chorego (PegIFN alfa-2b, rybawiryna) obliczano w oparciu o dawkowanie określone w programie, charakterystyki produktów leczniczych (ChPL PegIntron, ChPL Rebetol, ChPL Copegus) oraz strukturę masy ciała w populacji polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (Aestimo 2012a). Odsetki chorych otrzymujących poszczególne dawki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka pegIFNα-2b (ChPL PegIntron)
	n	%	
<40	0	0%	50 mcg
40-64	171	21%	80 mcg
65-75	257	32%	100 mcg
76-85	200	25%	120 mcg
86 i więcej	185	23%	150 mcg

Tabela 32. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka RBV
	n	%	
Produkt leczniczy Copegus®			
<75	428	53%	1 000 mg / d
75 i więcej	385	47%	1 200 mcg / d
Produkt leczniczy Rebetol®			
<65	171	21%	800
65-80	363	45%	1 000
81-105	255	31%	1 200
> 105	24	3%	1 400

Poniżej zestawiono koszty leków przeciwwirusowych w przeliczeniu na terapię tygodniową, kolejno w wariacie z uwzględnieniem (Tabela 33) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 34).

Tabela 33. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	150 mg	██████	150 mg/d.	██████	██████
	Telaprewir	375 mg	██████	2250 mg/d.	██████	██████
	Boceprewir	200 mg	41,68 zł	2400 mg/d.	500,12 zł	3 500,87 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	812,96 zł	180 mcg/tydz.	-	812,96 zł
		50 mcg	295,24 zł			
	Peginterferon alfa-2b	80 mcg	474,87 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 31)	-	665,30 zł *
		100 mcg	594,85 zł			
		120 mcg	712,68 zł			
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	0,00 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 32)	0,00 zł	0,03 zł *
	Rebetol®	200 mg	0,02 zł		0,12 zł	0,82 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Tabela 34. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
-------------	-----	----------------------------	-------------------	-------	------------	---------------

Grupa leków	Lek	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Leki działające bezpośrednio na wirusy	Symeprewir	150 mg	████████	150 mg/d.	████████	████████
	Telaprewir	375 mg	245,97 zł	2250 mg/d.	1 475,82 zł	10 330,74 zł
	Boceprewir	200 mg	41,98 zł	2400 mg/d.	503,76 zł	3 526,32 zł
Interferony pegylowane	Peginterferon alfa-2a	180 mcg	698,24 zł	180 mcg/tydz.	-	850,50 zł
		50 mcg	311,85 zł			
	Peginterferon alfa-2b	80 mcg	498,96 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 31)	-	699,11 zł *
		100 mcg	623,70 zł			
		120 mcg	748,44 zł			
Rybawiryne	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 32)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		61,07 zł	427,47 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Ze względu na możliwość stosowania różnych rodzajów pegylowanych interferonów (alfa-2a lub alfa-2b) zarówno w terapii dwu- i trójlekowej, koszt interferonu (i stosowanej z nim rybawiryny) w modelu obliczano jako średnią ważoną udziałami pegIFN α -2a (56,3%) i pegIFN α -2b (43,7%) w Polsce, oszacowanymi w ramach analizy danych z rejestru SMPT (Aestimo 2012a). Założono przy tym, że udział poszczególnych interferonów jest jednakowy dla każdej strategii leczenia przeciwwirusowego. Dla uproszczenia przyjęto ponadto, że udział interferonów nie różni się w subpopulacjach chorych wcześniej nieleczonych (*naïve*) i leczonych (*experienced*).

Preparaty interferonu pegylowanego są przeznaczone do wstrzykiwania podskórnego i mogą być stosowane samodzielnie przez chorego. Pozostałe preparaty wchodzące w skład terapii dwu- i trójlekowej (inhibitory proteazy, rybawiryne) są podawane drogą doustną. W związku z powyższym założono, że podanie leków w ramach programu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami płatnika, a leki mogą być wydawane chorym podczas rutynowych wizyt monitorujących.

1.1.10.1.3 Średnia długość terapii przeciwwirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono średni czas terapii przeciwwirusowej w schematach dwu- i trójlekowych, wykorzystany w kalkulacjach kosztów terapii jednego chorego, w podziale na genotyp HCV (1 i 4) oraz linię leczenia (wcześniej nieleczeni – *naïve* i uprzednio leczeni - *experienced*). Biorąc pod uwagę, że poszczególne schematy mogą być stosowane w różnych populacjach (np. ze względu na

stadium włóknienia), w analizie przyjęto dla uproszczenia średnie długości terapii dla populacji bez ograniczeń na stopień włóknienia.

Tabela 35. Średni czas leczenia przeciwwirusowego w uwzględnionych schematach, w zależności od genotypu i wcześniejszej terapii.

Schemat leczenia	G1, naïve		G1, experienced		G4, naïve		G4, experienced	
	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]
SMV/PR	■	■	■	■	■	■	■	■
TPV/PR	■	■	■	■	-	-	-	-
BOC/PR	■	■	■	■	-	-	-	-
PR	-	44	-	44	-	44	-	44

Przedstawione średnie długości leczenia zaczerpnięto:

- Dla terapii trójlekowych: z modelu farmakoekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej symeprewiru (*Olysio AE 2014*),
- Celem spójności z oszacowaniem liczby leczonych przeciwwirusowo na potrzeby oszacowania populacji (zob. *Tabela 6*), średni czas terapii dwulekowej przyjęto na poziomie 44 tygodnie, w oparciu o dane z SMPT.

Średni czas leczenia trójlekowego stanowi wypadkową:

- zalecanej długości poszczególnych schematów terapii w programie, zależnej od linii leczenia, rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię oraz obecności marskości wątroby (*PPL Olysio 2014*)
- wyjściowej charakterystyki populacji (struktura włóknienia i rodzajów odpowiedzi na wcześniejsze leczenie)
- częstości przerwania leczenia z powodu niewystarczającej odpowiedzi podczas terapii (*futility*)
- częstości skrócenia terapii u chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną, leczonych TPV lub BOC w schematach zależnych od odpowiedzi (RGT).

Szczegółowe omówienie parametrów wpływających na przedstawione oszacowania średniego czasu leczenia przedstawiono w analizie ekonomicznej (*Olysio AE 2014*).

1.1.10.1.4 Koszt terapii przeciwwirusowej jednego chorego

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, koszty terapii przeciwwirusowej jednego chorego, w podziale na koszt inhibitora proteazy (PI) i standardowych leków przeciwwirusowych (PR), obliczone na podstawie:

- kosztów tygodniowych leków i schematów dawkowania określonych w programie lekowym, kolejno w wariancie z uwzględnieniem (Tabela 33) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 34)
- średniego czasu trwania terapii dla poszczególnych schematów i wskazań (Tabela 35).

Tabela 36. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	G1, naïve		G1, experienced		G4, naïve		G4, experienced	
	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TPV/PR	██████	██████	██████	██████	-	-	-	-
BOC/PR	96 201 zł	26 643 zł	118 629 zł	32 342 zł	-	-	-	-
PR	0 zł	32 950 zł	0 zł	32 950 zł	0 zł	32 950 zł	0 zł	32 950 zł

Tabela 37. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	G1, naïve		G1, experienced		G4, naïve		G4, experienced	
	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]	PI [zł]	PR [zł]
SMV/PR	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
TPV/PR	122 603 zł	43 140 zł	119 291 zł	49 133 zł	-	-	-	-
BOC/PR	96 901 zł	43 633 zł	119 491 zł	52 965 zł	-	-	-	-
PR	0 zł	53 961 zł	0 zł	53 961 zł	0 zł	53 961 zł	0 zł	53 961 zł

Wszystkie wyniki przedstawione dla populacji *experienced* odzwierciedlają uśrednioną kohortę pacjentów z nawrotami, częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, zgodnie ze strukturą występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi (nawrót - 40,8%, częściowa odpowiedź - 20,9%, brak odpowiedzi - 38,3%; szczegóły w *Olysio AE 2014*).

1.1.10.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

Poza kosztami leków przeciwwirusowych, w analizie uwzględniono wydatki płatnika związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w programie. Na podstawie projektu programu lekowego, określającego wykaz badań diagnostycznych wykonywanych w celu kwalifikacji do programu i następnie monitorowania leczenia założono, że wprowadzenie symeprewiru do nowo utworzonego programu lekowego nie spowoduje zmiany ryczałtu za diagnostykę w stosunku do obowiązującego w aktualnie realizowanym programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącego 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (*NFZ 57/2014*).

Tabela 38. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52,00	3 588,00

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie (NFZ 57/2014).

Monitorowanie leczenia w programie, zarówno dla terapii dwu- jak i trójlekowej, obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii. Dodatkowo u wszystkich chorych uwzględniano koszt wizyty kwalifikującej do programu oraz wizyty po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 57/2014), wynoszącej 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.

Tabela 39. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104,00

Łączny koszt monitorowania i badań diagnostycznych, w zależności od czasu trwania leczenia przeciwwirusowego (na przykładzie zalecanych długości pełnej terapii), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii.

Czas trwania terapii [tygodnie]	Koszt monitorowania / diagnostyki [zł]			
	Wizyta kwalifikująca do programu	Wizyty monitorujące (wraz z oceną SVR)	Ryczałt za diagnostykę	Razem
24	104,00	1 040,00	1 650,33	2 794,33
28	104,00	1 144,00	1 925,39	3 173,39
36	104,00	1 352,00	2 475,50	3 931,50
48	104,00	1 664,00	3 300,67	5 068,67

Średni koszt diagnostyki i monitorowania różnił się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, co wynika z różnic w średniej długości terapii (m.in. możliwości skrócenia terapii do 24-28 tygodni w schematach trójlekowych oraz różnych odsetków przerwania leczenia wskutek związanych z zasadami *futility*).

1.1.10.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypki, świądu i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Metodologię i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

W przypadku neutropenii (nieuwzględnionej w badaniu ankietowym), naliczono koszt jednej wizyty ambulatoryjnej (rozliczanej poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 104 zł; *NFZ 57/2014*).

Zaktualizowane na 2014 roku oszacowania średnich kosztów leczenia epizodu AE z perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt za epizod (PPP)
Wysypka	2 720,36 zł
Świąd	1 793,84 zł
Anemia	3 333,11 zł
Neutropenia	104,00 zł

Średnie koszty leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu obliczano na podstawie przedstawionych kosztów jednostkowych oraz częstości występowania poszczególnych działań nie-

pożądanych (zob. Tabela 90 w załączniku), zaczerpniętych z modelu ekonomicznego, pochodzących z metaanalizy sieciowej badań RCT (zob. *Olysio AE 2014, Olysio AK 2014*).

1.1.10.4 Koszty jednej terapii – zestawienie zbiorcze

W poniższych tabelach, kolejno w wariacie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, przedstawiono całkowity koszt leczenia przeciwwirusowego jednego pacjenta, z uwzględnieniem omówionych powyżej składowych kosztu: leków przeciwwirusowych, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych.

Tabela 42. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant z uwzględnieniem RSS).

Schemat leczenia	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced
SMV/PR	████████	████████	████████	████████
TPV/PR	████████	████████	-	-
BOC/PR	129 661 zł	158 161 zł	-	-
PR	39 879 zł	38 958 zł	39 879 zł	38 958 zł

Tabela 43. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant bez uwzględnienia RSS).

Schemat leczenia	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced
SMV/PR	████████	████████	████████	████████
TPV/PR	173 114 zł	175 086 zł	-	-
BOC/PR	147 350 zł	179 648 zł	-	-
PR	60 891 zł	59 970 zł	60 891 zł	59 970 zł

Szczegółowe zestawienie z wyszczególnieniem udziału każdej z kategorii kosztów przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 4.2).

Powyższe oszacowania, wraz roczną liczebnością leczonych w poszczególnych schematach, stanowią podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszach istniejącym i nowym.

1.1.11 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego, zamieszczono poniżej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej			Źródło danych
Populacja				
Telaprewir	28 tabl. × 375 mg	10 330,74 zł	████████	
Boceprewir	336 kaps. × 200 mg	14 105,28 zł	14 003,46 zł	
Peginterferon alfa-2a	1 × 180 mcg	850,50 zł	812,96 zł	
Peginterferon alfa-2b	1 × 50 mcg	311,85 zł	295,24 zł	<i>MZ 22/08/2014 (ceny urzędowe); Komunikat DGL 26/09/2014 (ceny efektywne); Informacja od Zamawiającego (cena z RSS dla telaprewiru)</i>
	1 × 80 mcg	498,96 zł	474,87 zł	
	1 × 100 mcg	623,70 zł	594,85 zł	
	1 × 120 mcg	748,44 zł	712,68 zł	
	1 × 150 mcg	935,55 zł	887,97 zł	
Rybawiryna	Copegus®, 168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	0,12 zł	
	Rebetol®, 140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	3,18 zł	
Koszt tygodniowy leków	Lek	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Na podst. cen jednostkowych oraz schematów dawkowania określonych w programie lekowym (PPL Olyσιο 2014)
	Symeprewir	████████	████████	
	Telaprewir	10 330,74 zł	████████	
	Boceprewir	3 526,32 zł	3 500,87 zł	
	Peginterferon alfa-2a	850,50 zł	812,96 zł	
	Peginterferon alfa-2b	699,11 zł	665,30 zł	
	Rybawiryna (z PegIFNα-2a)	453,24 zł	0,03 zł	
	Rybawiryna (z PegIFNα-2b)	427,47 zł	0,82 zł	
Diagnostyka i monitorowanie w programie	Roczny ryczałt za diagnostykę w programie	3 588,00 zł		<i>NFZ 57/2014</i>
	Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia	104,00 zł		<i>NFZ 57/2014</i>
	Liczba wizyt w programie	Zależna od czasu trwania leczenia: w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12, i następnie co 4 tygodnie aż do ukończenia terapii. Ponadto wizyta kwalifikująca do programu i wizyta po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)		<i>PPL Olyσιο 2014</i>
Koszt leczenia działań niepożądanych	AE	PPP		<i>Ankieta (Aestimo 2012b); koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)</i>
	Wysypka	2 720,36 zł		
	Świąd	1 793,84 zł		
	Anemia	3 333,11 zł		
	Neutropenia	104,00 zł		<i>Założenie</i>

Czas leczenia przeciwwirusowego														
Sche- mat lecze- cze- nia	G1, <i>naïve</i>		G1, <i>experienced</i>		G4, <i>naïve</i>		G4, <i>experienced</i>		Dla terapii trójlekowych: zgodnie ze schematami okre- ślonymi w programie (PPL <i>Olysis 2014</i>), z uwzględnie- niem odsetków chorych prze- rywających leczenie z powodu niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia oraz odsetków cho- rych spełniających kryteria wczesnej odpowiedzi (RGT) podczas terapii trójlekowej (szczegóły: <i>Olysis AE 2014</i>); dla PR: dane z SMPT					
	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]	PI [tyg.]	PR [tyg.]						
	Średni czas leczenia poszczególnymi schematami [tyg.]	SMV/ PR	TPV/ PR	BOC/ PR	PR	0,00	44,00	0,00		44,00	0,00	44,00	0,00	44,00
Częstość działań niepożądanych														
Częstość działań niepożądanych	Genotyp 1 i 4, chorzy wcze- śniej nieleczeni		SMV/PR: 25,5% (anemia); 21,5% (neutropenia); 30,8% (wysypka); 30,1% (świąd) TPV/PR (G1): 50,0% (anemia); 15,4% (neutro- penia); 40,9% (wysypka); 40,4% (świąd) BOC/PR (G1): 48,8% (anemia); 28,4% (neutro- penia); 29,1% (wysypka); 26,6% (świąd) PR: 28,9% (anemia); 20,6% (neutropenia); 27,8% (wysypka); 27,9% (świąd)						MTC					
	Genotyp 1 i 4, chorzy wcze- śniej leczeni		SMV/PR: 14,4% (anemia); 19,1% (neutropenia); 17,0% (wysypka); 25,7% (świąd) TPV/PR (G1): 24,7% (anemia); 22,5% (neutro- penia); 28,9% (wysypka); 40,1% (świąd) BOC/PR (G1): 37,2% (anemia); 29,1% (neutro- penia); 34,6% (wysypka); 20,6% (świąd) PR: 18,2% (anemia); 16,1% (neutropenia); 13,4% (wysypka); 18,5% (świąd)						MTC					
Parametry ogólne														
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP)						AOTM 2010, MZ 02/04/2012							
Horyzont czasowy	2 lata od rozpoczęcia realizacji programu lekowego						AOTM 2010							

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

1.1.12 Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji symeprewiru ze środków publicznych (scenariusz istniejący);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia przewlekłego WZW typu C z udziałem symeprewiru (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Olysio®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Olysio®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach populacyjnych: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

1.1.12.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki roczne
Inhibitory proteazy	

w tym koszt refundacji Olysio®	■
Interferon pegylowany alfa / rybawiryna	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie	■
Leczenie działań niepożądanych	■
RAZEM	■

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą aktualnie 161 mln zł, z czego ■ przypada na leki przeciwwirusowe ■ na pegylowany interferon alfa oraz ■ na obecnie refundowane inhibitory proteazy (■ - telaprewir i ■ - boceprewir). Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 zł.

1.1.12.2 Analiza wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

1.1.12.2.1 Wariant podstawowy

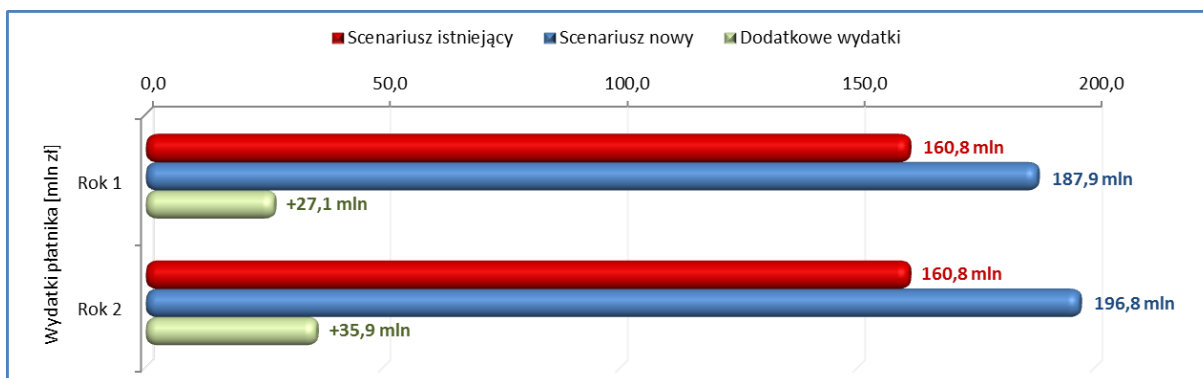
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■
Scenariusz nowy	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■
Zmiana inkrementalna wydatków	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 47. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący				
w tym koszt refundacji Olysio®				
Scenariusz nowy				
w tym koszt refundacji Olysio®				
Zmiana inkrementalna wydatków				
w tym koszt refundacji Olysio®				
Rok 2				
Scenariusz istniejący				
w tym koszt refundacji Olysio®				
Scenariusz nowy				
w tym koszt refundacji Olysio®				
Zmiana inkrementalna wydatków				
w tym koszt refundacji Olysio®				

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz		
	nowy [zł]	istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Inhibitory proteazy	██████████	██████████	██████████
Peginterferony / rybawiryna	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██████████	██████████
Leczenie AEs	██████████	██████████	██████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Inhibitory proteazy	██████████	██████████	██████████
Peginterferony / rybawiryna	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██████████	██████████
Leczenie AEs	██████████	██████████	██████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o ██████████ rocznie w scenariuszu nowym.

1.1.12.2.2 Wariant minimalny

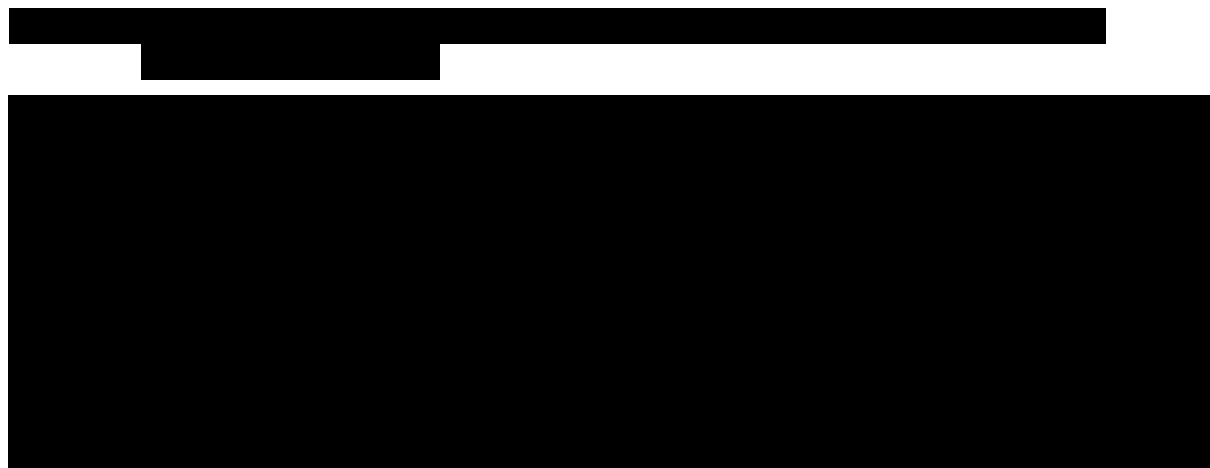
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysis®</i>	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysis®</i>	██████████	██████████
Zmiana inkrementalna wydatków	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysis®</i>	██████████	██████████

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 50. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana inkrementalna wydatków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2				
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	G1		G4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o ██████ rocznie w scenariuszu nowym.

1.1.12.2.3 Wariant maksymalny

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

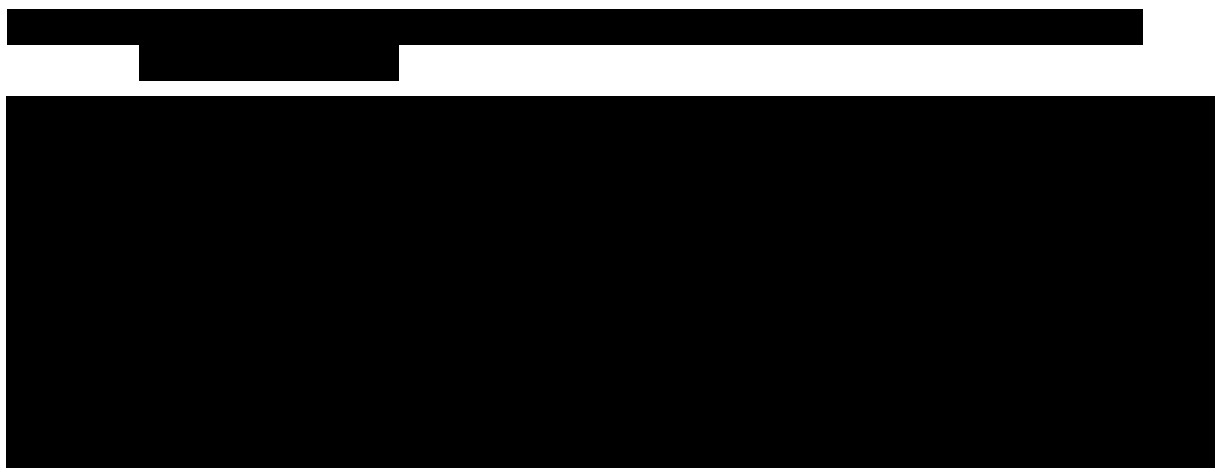
Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika
------------	----------------------------

	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██████████	██████████
Zmiana inkrementalna wydatków	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██████████	██████████

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 53. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████	██████████

Schemat	G1		G4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Rok 2				
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██
Scenariusz nowy	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o [REDACTED] rocznie w scenariuszu nowym.

1.1.12.3 Analiza wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

1.1.12.3.1 Wariant podstawowy

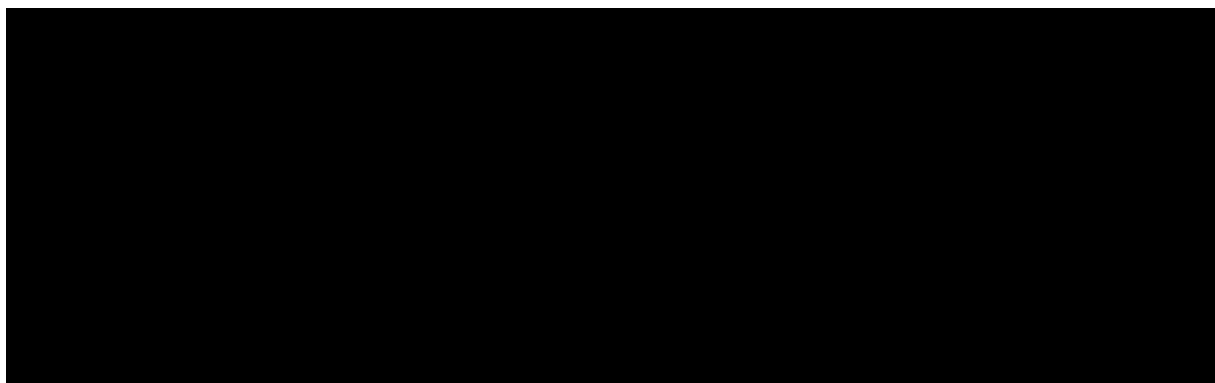
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana inkrementalna wydatków	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Różnica między całkowitymi wydatkami w scenariuszu istniejącym w wariantach z RSS i bez RSS (por. np. Tabela 46 i Tabela 55) wynika z faktu, że w pierwszym przypadku ceny wszystkich leków oparto na realnych wartościach refundacji (cenach efektywnych), m.in. publikowanych w komunikatach NFZ, natomiast w analizie bez uwzględniania instrumentów dzielenia ryzyka wykorzystano ceny urzędowe leków. Różnica ta jest widoczna zwłaszcza w przypadku preparatów rybawiryny, których limit finansowania wielokrotnie przewyższa rzeczywistą wartość refundacji (zob. Tabela 29).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 56. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██
Scenariusz nowy	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Rok 2				
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██

Schemat	G1		G4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
Scenariusz nowy	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	████████	████████	████████
Inhibitory proteazy	████████	████████	████████
Peginterferony / rybawiryna	████████	████████	████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	████████	████████	████████
Leczenie AEs	████████	████████	████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o ██████████ rocznie w scenariuszu nowym.

1.1.12.3.2 Wariant minimalny

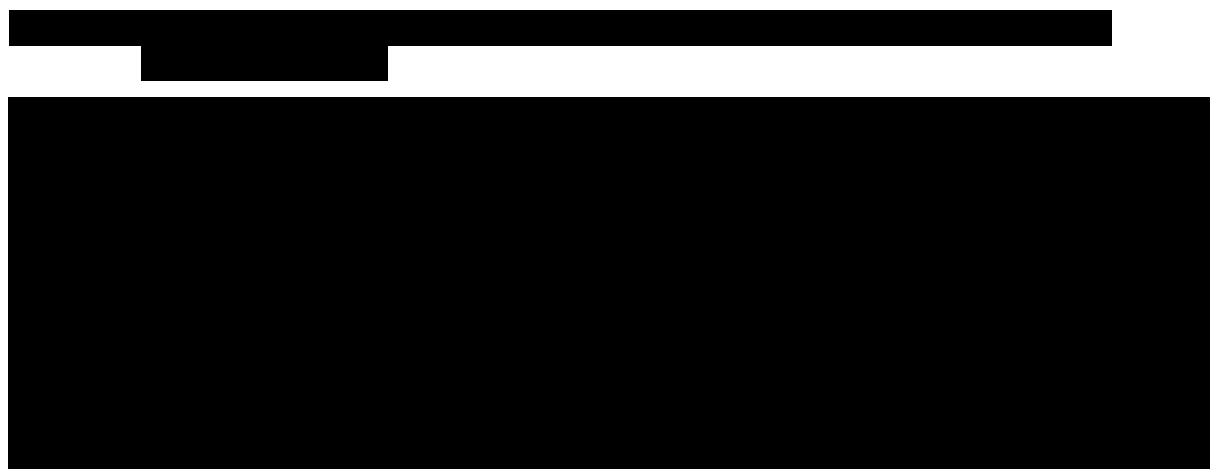
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██████████	██████████
Zmiana inkrementalna wydatków	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██████████	██████████

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 59. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████	██████████

Schemat	G1		G4	
	naïve	experienced	naïve	experienced
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■
Zmiana inkrementalna wydatków	■	■	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■
Rok 2				
Scenariusz istniejący	■	■	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■
Zmiana inkrementalna wydatków	■	■	■	■
w tym koszt refundacji Olysio®	■	■	■	■

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	■	■	■
Inhibitory proteazy	■	■	■
Peginterferony / rybawiryna	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie	■	■	■
Leczenie AEs	■	■	■
Rok 2			
RAZEM, w tym:	■	■	■
Inhibitory proteazy	■	■	■
Peginterferony / rybawiryna	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie w programie	■	■	■

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Leczenie AEs	██████████	██████████	██████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o ██████████ rocznie w scenariuszu nowym.

1.1.12.3.3 Wariant maksymalny

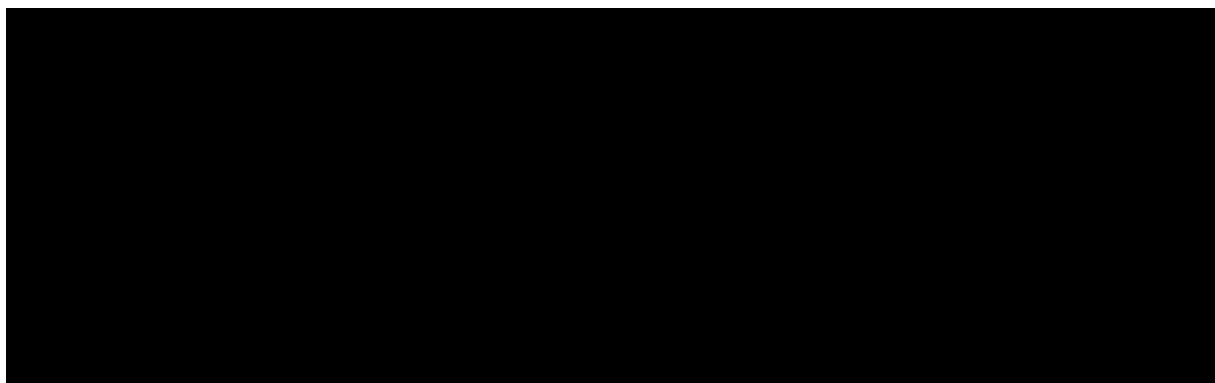
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	██████████	██████████
Zmiana inkrementalna wydatków	██████████	██████████
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	██████████	██████████

Dodatkowe wydatki z budżetu płatnika ponoszone w związku z realizacją programu terapii trójlekowej z udziałem symeprewiru, wynoszą ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku realizacji programu.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ze względu na genotyp HCV (1 oraz 4), z dodatkowym podziałem na podgrupy chorych nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo (*naïve*) oraz uprzednio poddanych leczeniu przeciwwirusowym (*experienced*).

Tabela 62. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (*naïve* / *experienced*) – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Schemat	G1		G4	
	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Rok 1				
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██
Scenariusz nowy	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Rok 2				
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██	██	██
Scenariusz nowy	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████
Zmiana inkrementalna wydatków	████████	████████	████████	████████
w tym koszt refundacji Olysio®	████████	████████	████████	████████

Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Inhibitory proteazy	██████████	██████████	██████████
Peginterferony / rybawiryna	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██████████	██████████
Leczenie AEs	██████████	██████████	██████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Inhibitory proteazy	██████████	██████████	██████████
Peginterferony / rybawiryna	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██████████	██████████
Leczenie AEs	██████████	██████████	██████████

Ze względu na skrócenie czasu stosowania interferonu i rybawiryny w schemacie SMV/PR, wydatki na standardowe leki przeciwwirusowe zmniejszą się o ██████████ rocznie w scenariuszu nowym.

1.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia przewlekłego WZW typu C zdefiniowane w opisie programu (*PPL Olysio 2014*).

1.3 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Zastosowanie symeprewiru generuje dodatkowe korzyści zdrowotne w stosunku do aktualnie refundowanych strategii leczenia przewlekłego WZW typu C.

Decyzja dotycząca finansowania produktu Olysio® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 64).

Tabela 64. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Olysio®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

1.4 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z pWZW C spowoduje

[REDACTED]

Dodatkowe wydatki wynikają z przewidywanego zastępowania terapii dwulekowej w populacjach, w których obecnie nie są refundowane schematy trójlekowe. W obrębie aktualnych wskazań refundacyjnych dla inhibitorów proteazy – telaprewiru i boceprewiru, przejmowanie rynku przez symeprewir będzie generować oszczędności wynikające z niższego kosztu SMV/PR względem refundowanych schematów trójlekowych.

Oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości, uzyskiwane w wyniku zastępowania schematu dwulekowego przez symeprewir, będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

II

2.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Olysio® (symeprewir).

2.2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

2.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z zakładanym wprowadzeniem programu leczenia pWZW C z zastosowaniem symeprewiru (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji produktu Olysio® w rozważanym wskazaniu (scenariusz istniejący).

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, w horyzoncie pierwszych dwóch lat, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Rok	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]	
	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Rok 1	██████████	██████████
Rok 2	██████████	██████████

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi [REDACTED] rocznie z uwzględnieniem RSS i [REDACTED] rocznie bez uwzględnienia RSS w pierwszych dwóch latach refundacji i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować rocznie w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Olysio® nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

2.4 Proponowane rozwiązania: Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: trastuzumabu (Herceptin®), rytuksymabu (MabThera®) i etanerceptu (Enbrel®)

Produkty lecznicze Herceptin® (trastuzumab), MabThera® (rytuksymab) i Enbrel® (etanercept) są umieszczone w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 22/08/2014) i obecnie nie posiadają refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi (MZ 22/08/2014).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leków Herceptin® i MabThera®, oraz zakładaną utratę ochrony patentowej dla produktu Enbrel® w 1. półroczu 2015 roku (Mullard 2012, Ratajczak 2013), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu w drugiej połowie 2015 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miejsce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został

obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktów Herceptin®, MabThera® i Enbrel®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktów Herceptin®, MabThera® i Enbrel® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 66. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab, rytuksymab i etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań / rok	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Trastuzumab						
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	2 678,40	2 812,32	2 812,32	92 234,58	13 835 186,97
Rytuksymab						
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	18 883,70	3 776 739,50
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	24 893,37	12 446 686,33
Etanercept						
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80	4 195,80	19 655,10	3 931 020,65
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80	4 195,80	286,00	57 200,00
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1 998,00	2 097,90	2 097,90	2 574,56	257 455,97
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	799,20	839,16	839,16	2 449,94	97 997,71

*liczba zrefundowanych opakowań od stycznia 2013 r. do czerwca 2014 r. (źródło: Komunikat DGL 7/07/2014, Komunikat DGL 26/09/2014), przeliczona proporcjonalnie na okres roczny

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg), aktualnie oraz po obniżeniu o 25% w wyniku wprowadzenia preparatów biopodobnych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Lek	Limit finansowania jednostki [mg] leku		Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]
	Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego)	Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego	
Trastuzumab (Herceptin®)	18,74880	14,06160	-4,68720
Rytuksymab (MabThera®)	12,83630	9,62723	-3,20908
Etanercept (Enbrel®)	20,97900	15,73425	-5,24475

Po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla proponowanych produktów leczniczych, limit refundacji obniży się o 4,69 zł za każdy zrefundowany miligram trastuzumabu, 3,21 zł za mg rytuksymabu i 5,24 zł za mg etanerceptu.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 68. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktów Herceptin®, MabThera® i Enbrel®.

Lek	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]	Uwolnione środki [zł/rok]
Trastuzumab (Herceptin®)	13 835 187	-4,68720	64 848 288
Rytuksymab (MabThera®)	16 223 426	-3,20908	52 062 190
Etanercept (Enbrel®)	4 343 674	-5,24475	22 781 486
RAZEM			139 691 965

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Herceptin®, MabThera® i Enbrel® wynosi **139,7 mln zł** rocznie.

2.5 Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Olysio® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Bilans wydatków płatnika.

Wariant BIA	Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
z uwzględnieniem RSS	Rok 1	██████████	-139 691 965	██████████
	Rok 2	██████████	-139 691 965	██████████
bez uwzględnienia RSS	Rok 1	██████████	-139 691 965	██████████
	Rok 2	██████████	-139 691 965	██████████

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji produktu Olysio®, o ██████████ (Rok 1) i ██████████ (Rok 2) w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz o ██████████ (Rok 1) i ██████████ (Rok 2) w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

3. Piśmiennictwo

- Aestimo 2012a** ██████████ Charakterystyka chorych oraz leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV genotyp 1) w warunkach polskich - analiza danych z rejestru SMPT. Aestimo, Kraków 2012.
- Aestimo 2012b** ██████████ D. Koszty leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C – wyniki badania ankietowego. Aestimo, Kraków 2012.
- Aniszewska 2009** Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Cianciara J, Marczyńska M. Częstość występowania przeciwciał anti-HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażenia HCV. Przegl Epidemiol 2009;63:293-298.
- AOTM-RK-4351-1/2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 07.11.2012.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bielakowski 2000** Bielakowski K, Własiuk M, Truskolawska M, Falkiewicz B. HCV infection i Poland. Arch Med. Res 2000;31:532-535.
- Borek 2012** Dr Ewa Borek - Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika na realizację terapeutycznego programu zdrowotnego - leczenie przewlekłego WZW typu B. Seminarium pt. Innowacje w leczeniu chorób zakaźnych – ocena dostępności w Polsce 10 lutego 2012 r., Warszawa.
- Borzęcka 2007** Borzęcka B, Błudzin W. program wczesnego wykrywania zakażenia HCV Przegl Epidemiol 2007; 61(4):733-8
- Braczkowska 2006** Braczkowska B, Kowalskan M, Zejda JE, Beniowski M, Kulawik I, Kuleszyński J, Jagodziński L. Prevalence and basic determinants of hepatitis C antibodies in medical students in Katowice, Poland. Prz. Lek. 2006;63(7):539-542.
- Brojer 2005** Brojer E. badania serologicznych i molekularnych markerów HCV u dawców krwi w Polsce, Przegl Epidemiol 2005; 59(2):511-517.
- ChPL Copegus** Copegus, 400 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_400_.pdf
- ChPL Incivo** INCIVO, 375 mg, tabletki powlekane. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 02.07.2014 r. 19/06/2014 Incivo -EMA/H/C/002313 -PSUV/24. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- ChPL Olysio** OLYSIO 150 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.06.2014 r. 14/05/2014 Olysio -EMA/H/C/002777. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
- ChPL Rebetoł** Rebetoł 200 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-

_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf

- ChPL Victrelis** Victrelis 200 mg, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 27.08.2014 r. 22/08/2014 Victrelis -EMA/H/C/002332 -PSUV/0028. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
- Czerwiński 2007** Czerwiński J, Malanowski P, Wasiak D, Pszeny A, Gutowska D, Kwiatkowski A, Pacholczyk A, Chmura A, Małkowski P, Wałaszewski J. Viral hepatitis B and C markers in the population of deceased donors in Poland. *Transplant. Proc.* 2007;39(9):2695-2697.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213-7.
- Flisiak 2012** Flisiak R. Zakażenia HCV w Polsce - skala problemu, rozpowszechnienie, możliwości terapii. Konferencja inauguracyjna rozpoczęcie Projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV”. Warszawa, 11 października 2012. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/SPPW/Konferencja_inauguruj%B9ca_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt
- Gańczak 2009a** Gańczak M, Szych Z. Przesłanki do wdrożenia przedoperacyjnego badania pacjentów w kierunku zakażenia HCV w świetle wyników oznaczeń anty-HCV i HBsAg w populacji pacjentów klinicznych oddziałów zabiegowych. *Przegląd Epidemiol* 2009;63:387-392.
- Gańczak 2009b** Gańczak M, Szych Z. Rationale against preoperative screening for HIV in Polish hospitals: a prevalence study of anti-HIV in contrast to anti-hepatitis C virus and hepatitis B surface antigen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(12):1227-1229.
- Godzik 2012** Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, Stepień M, Zieliński A, Góralewska A, Kazimierska M, Kunc-Kozioł R, Nadolska B, Pawłowska A, Piskorek A, Równiak J, Rosińska M. [Prevalence of anti-HCV antibodies among adults in Poland--results of cross-sectional study in general population]. *Przegl Epidemiol* 2012;66(4):575-580.
- GUS 2014a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. Półroczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1989-2014 Główny Urząd Statystyczny, 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/> <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/polroczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1989-2014/> Data dostępu 16.09.2014.
- Juszczak 2014** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Miliakiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014; 1070-1073.*
- Kaczor 2014** Kaczor MP, Seczyńska M, Szczeklik W, Sanak M. IL28B polymorphism (rs12979860) associated with clearance of HCV infection in Poland: Systematic review of its prevalence in chronic hepatitis C patients and general population frequency. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):260-6.
- Komunikat DGL 07/07/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do grudnia 2013 r. http://www.nfz.gov.pl/new/art/6218/ref_w_chem_pl_2013.xls

- Komunikat DGL 29/08/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6272/ref_w_chem_pl_sty_maj_2014.xls
- Komunikat DGL 26/09/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6307/ref_w_chem_pl_sty_czer_2014.xls
(dostęp 1.03.2015)
- Komunikat DGL 23/02/2015** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6533/ref_w_chem_pl_sty_lis_2014.xls
(dostęp 1.03.2015)
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* (2012); 11; 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 22/08/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- MZ 24/04/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1maja 2013 r.
- NFZ 2009** Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009. Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/4191/programy_terapeutyczne_2009.pdf
- NFZ 2013** Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6227/2014_012_II_zal.zip
- NFZ 57/2014** Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ Uchwała 20/2014** Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r.
- NFZ Uchwała 5/2014** Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
- Olysio AE 2014** Kaczor MP i wsp. Olysio® (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza ekonomiczna. Aestimo, Kraków 2014.
- Olysio AK 2014** Kaczor MP i wsp. Olysio® (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. Aestimo, Kraków 2014.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A, Łapiński TW,

Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stępień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapało A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierzanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.

- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- PGE HCV 2014** Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarska, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz, Piotr Małkowski.
http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf (data dostępu: 16 września 2014 r.)
- PPL Olysio 2014** Opis projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.
- PZH 1998** Meldunek roczny 1998 o zachorowaniach na choroby zakaźne, zatruciach i zakażeniach szpitalnych zgłoszonych w 1998 r. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej - Departament Zdrowia Publicznego. 1998.
- PZH 2000 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 1999 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2000.
- PZH 2001 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2000 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2001.
- PZH 2002 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2001 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2002.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2001/Ch_2001.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2003 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2002 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2003.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2002/Ch_2002.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2004 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2003 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2004.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2003/Ch_2003.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2005 Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2004 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2005.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2004/Ch_2004.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku

- PZH 2006** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2005 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2006.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2005/Ch_2005.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2007** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2007.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2006/Ch_2006.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2008** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2008.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2007/Ch_2007.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2009** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2009.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2010** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny. Warszawa, 2010.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2011** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2011.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2012** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2012.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/Ch_2011.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2013** **Biuletyn** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2013.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf
Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku
- PZH 2014** Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 17.03.2014 r.
Dostęp on-line:
http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/Ch_2013_wstepne_dane.pdf

Data ostatniego dostępu: 10 wrzesień 2014 roku

- PZH Definicje 2011** Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (63 definicje). Zakład Epidemiologii NIZP-PZH, Wersja robocza (1h) styczeń, 2011.
- Ratajczak 2013** Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. Nowiny Lekarskie 2013, 82, 5, 355–362.
- Seyfried 2005** Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk B, Rosińska M, Gronowska A, Łętowska M. Analiza częstości wykrywania merkerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu c (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003. Przegl Epidemiol 2005;59:807-814
- Stępień 2011** Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy? Przegl Epidemiol 2011; 65: 15-20.
- Simon 2005** Simon K, Szymczak A. Wirusologia molekularna a leczenie przewlekłych zapaleń wątroby typu C. Przegl Epidemiol 2005;59:503-510.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Zagożdżon 2009** Zagożdżon P, Parszuto J, Raj A, Całus-Kania D, Korczak A, Ejsmont J. Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażenia HCV wśród pracowników ochrony zdrowia w województwie pomorskim. Przegl Epidemiol 2009;63:39-43

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Kwestionariusz dla ekspertów

Celem ankiety było zebranie danych, które pozwolą możliwie dokładnie określić liczbę chorych z przewlekłym WZW C, którzy zostaliby poddani terapii lekiem Olysio® w przypadku wdrożenia programu lekowego z jego udziałem. Ankieta zawiera również pytania dotyczące zasobów systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z WZW C w różnych stadiach zaawansowania choroby, które będą wykorzystane do oszacowania kosztu leczenia przeciętnego chorego w okresie rocznym.

4.1.1 Metodyka

Ankieta przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu Olysio® (symeprewir). Ankieta została przeprowadzona wśród 4 ekspertów klinicznych, specjalistów z dziedziny chorób zakaźnych, reprezentujących 3 różne ośrodki kliniczne. Wzory ankiet drogą elektroniczną przesłano do ekspertów klinicznych. Wątpliwości dotyczące wypełnienia ankiet oraz poprawność udzielonych odpowiedzi wyjaśniano drogą telefoniczną lub elektroniczną. Podstawowe dane dotyczące ekspertów biorących udział w badaniu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Dane ekspertów uczestniczących w ankiecie.

Podstawowe dane dotyczące eksperta				
Imię i nazwisko	██████████	██████████	██████████	██████████
Tytuł naukowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Specjalizacja	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████
Nazwa i adres reprezentowanego Ośrodka	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████
Liczba chorych z przewlekłym WZW C leczonych w ostatnim roku w Ośrodku	██	██████████	██	██
Liczba chorych z przewlekłym WZW C prowadzonych w ostatnim roku przez Lekarza wypełniającego ankietę	██	█		█

4.1.2 Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

Wskazania do stosowania

	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					

Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania

	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania	Wskazania do stosowania
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					
Wskazania do stosowania					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

		I		II		III	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		I		II		III	

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

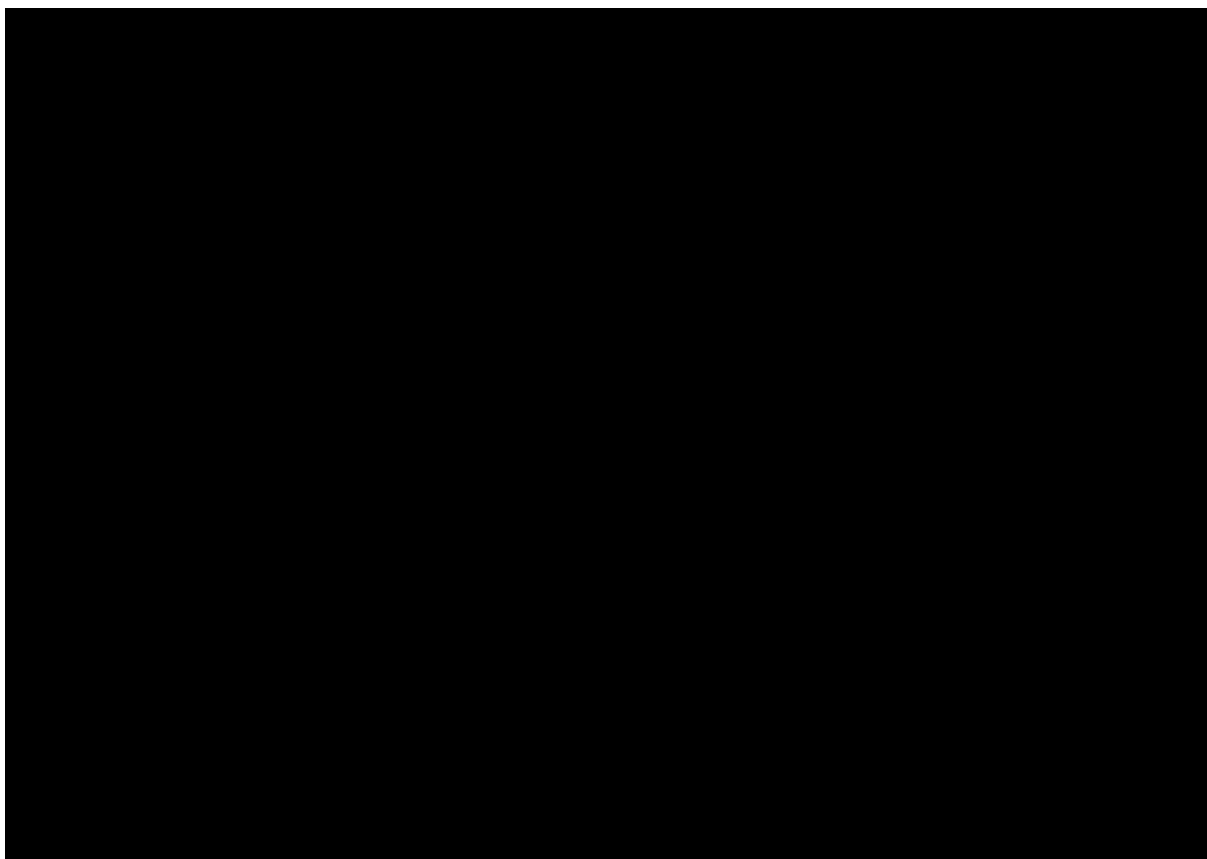
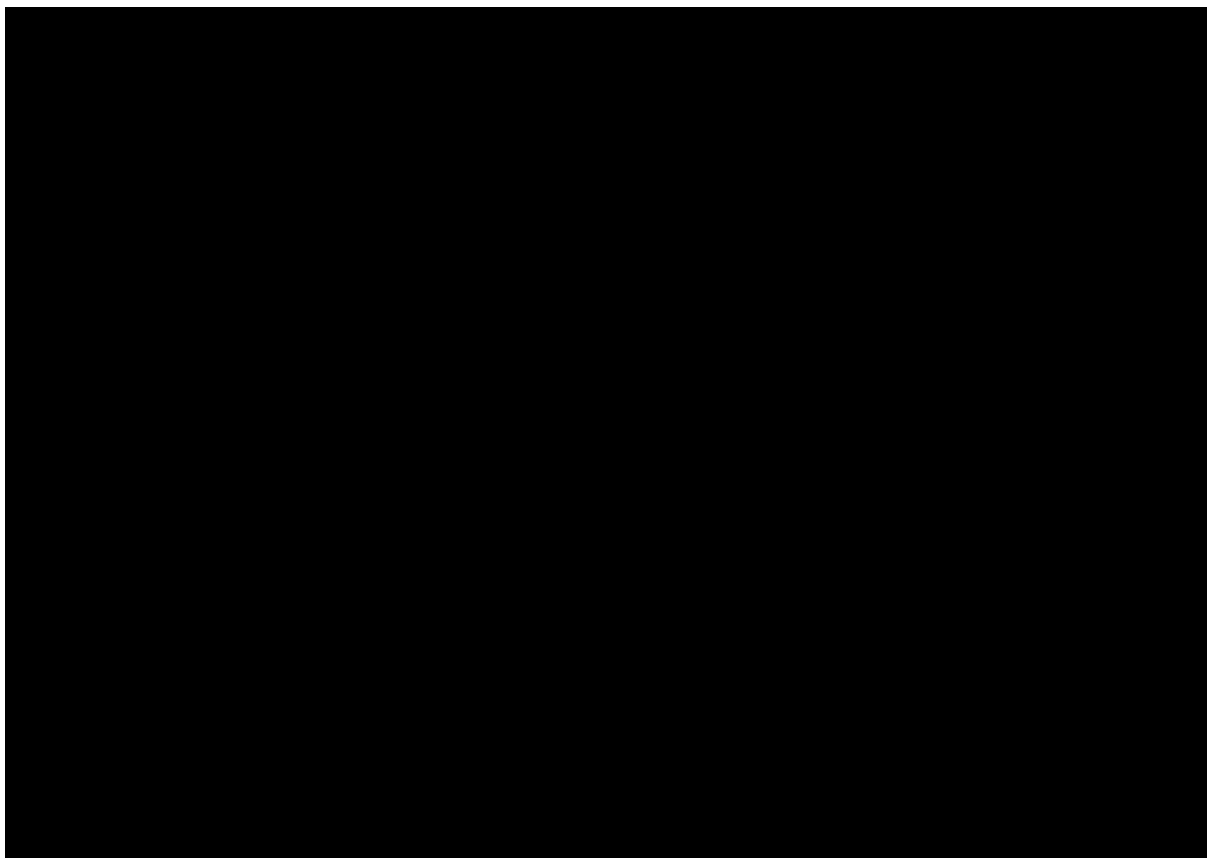
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

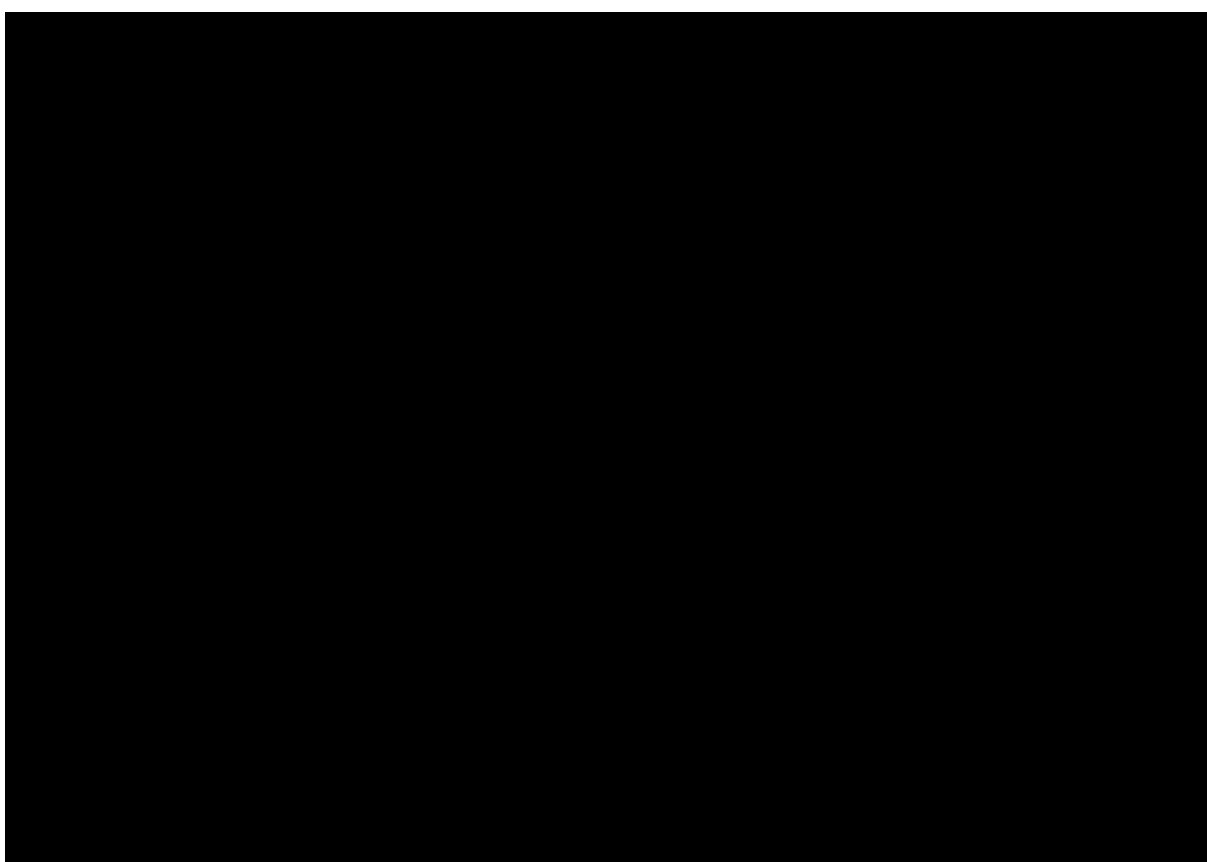
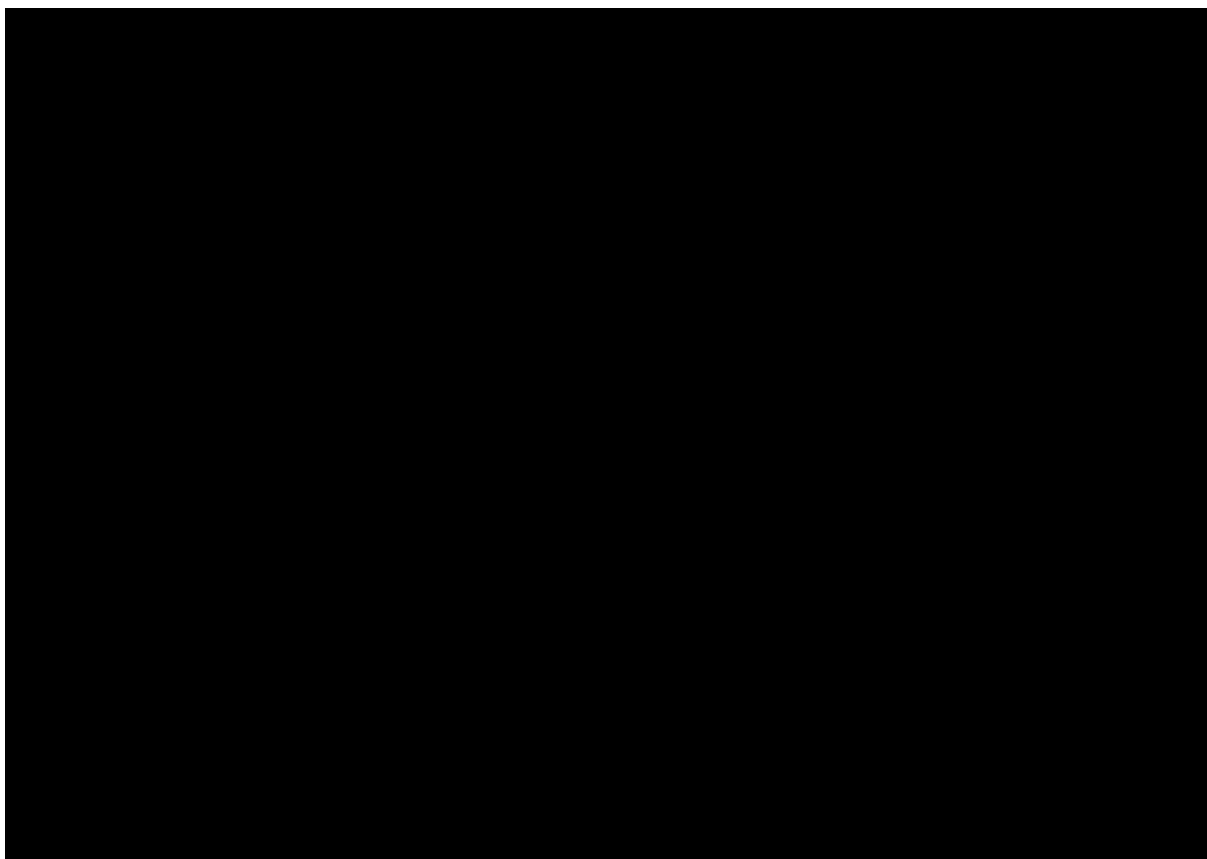
[Redacted text block]

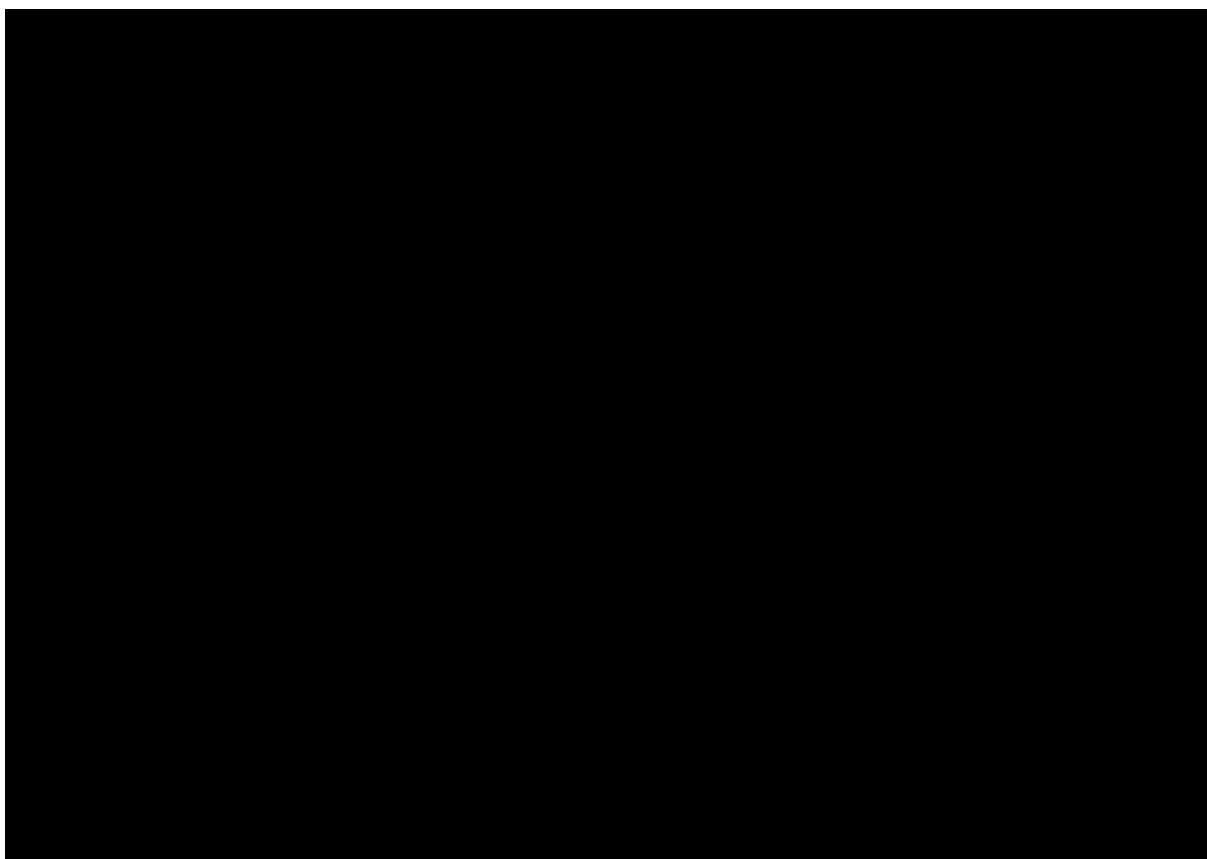
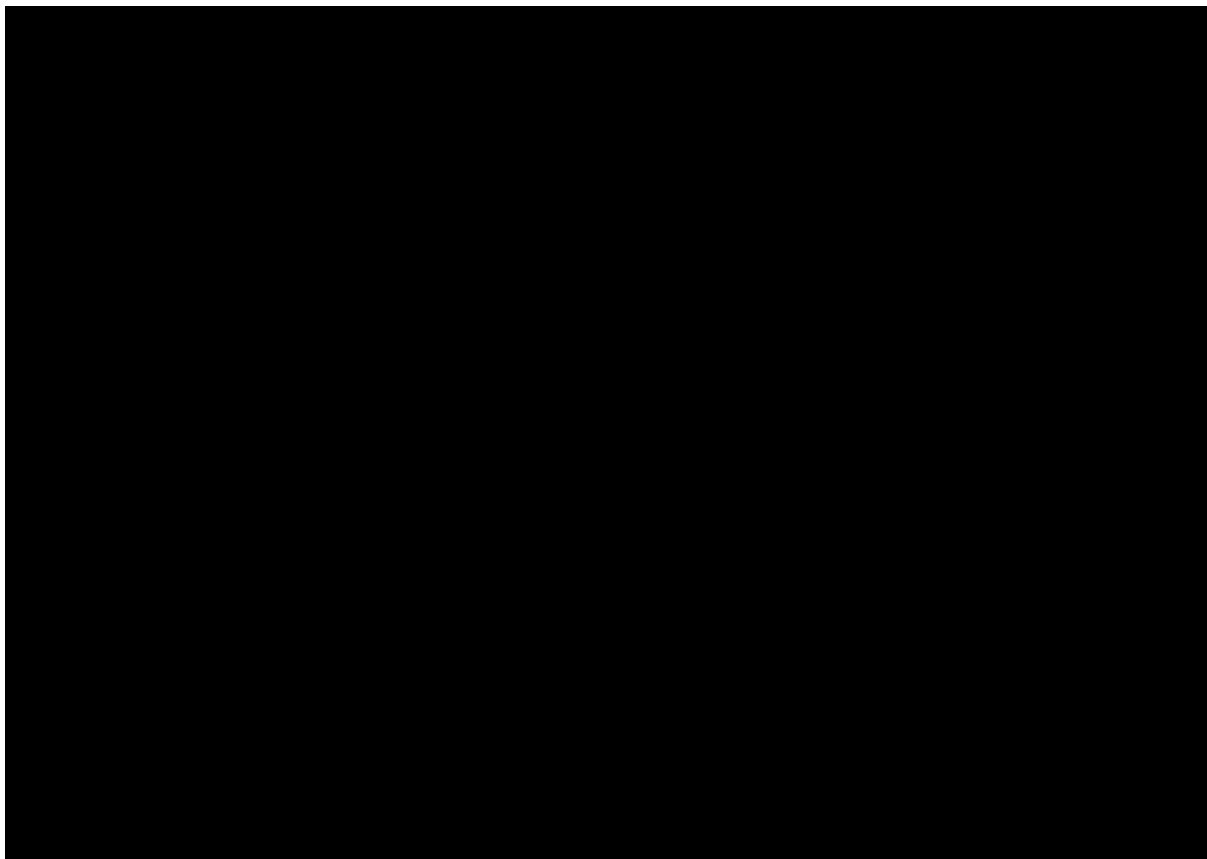
[Redacted text block]

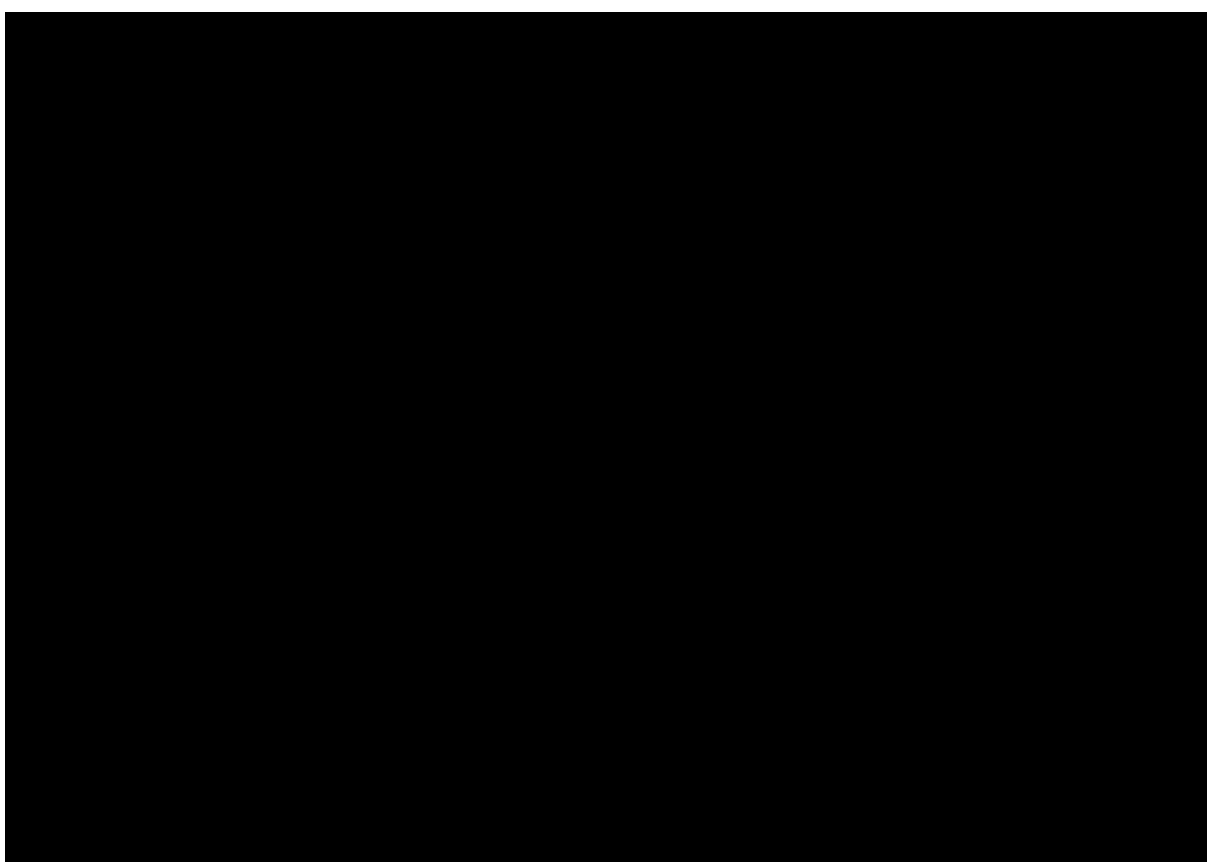
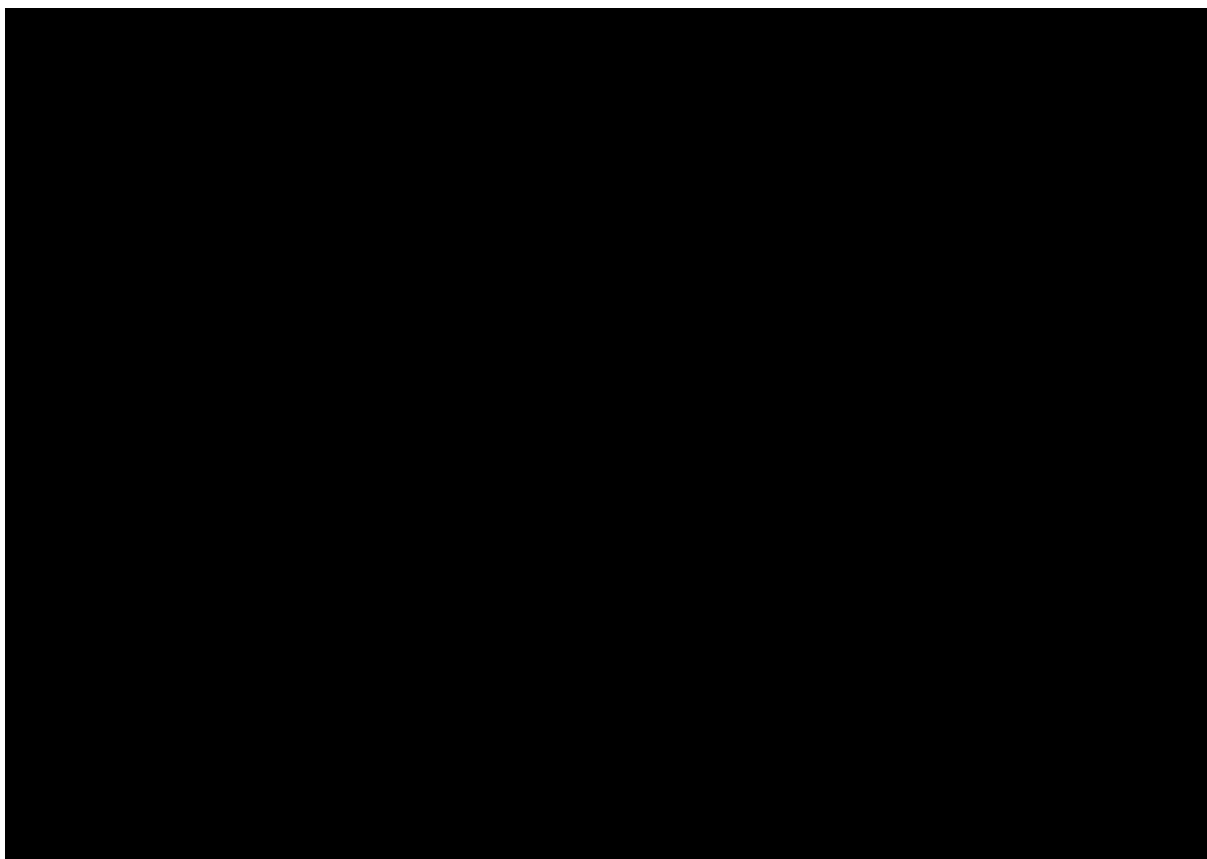
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

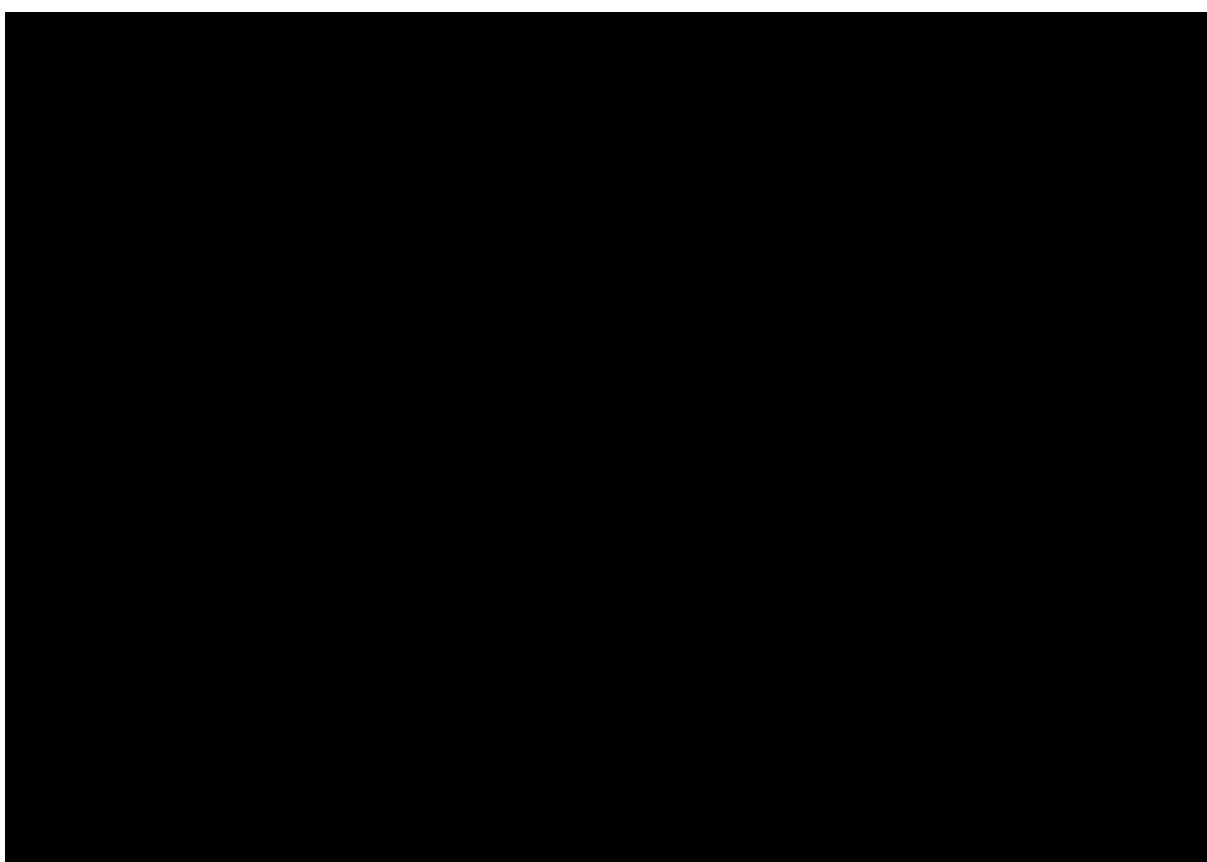
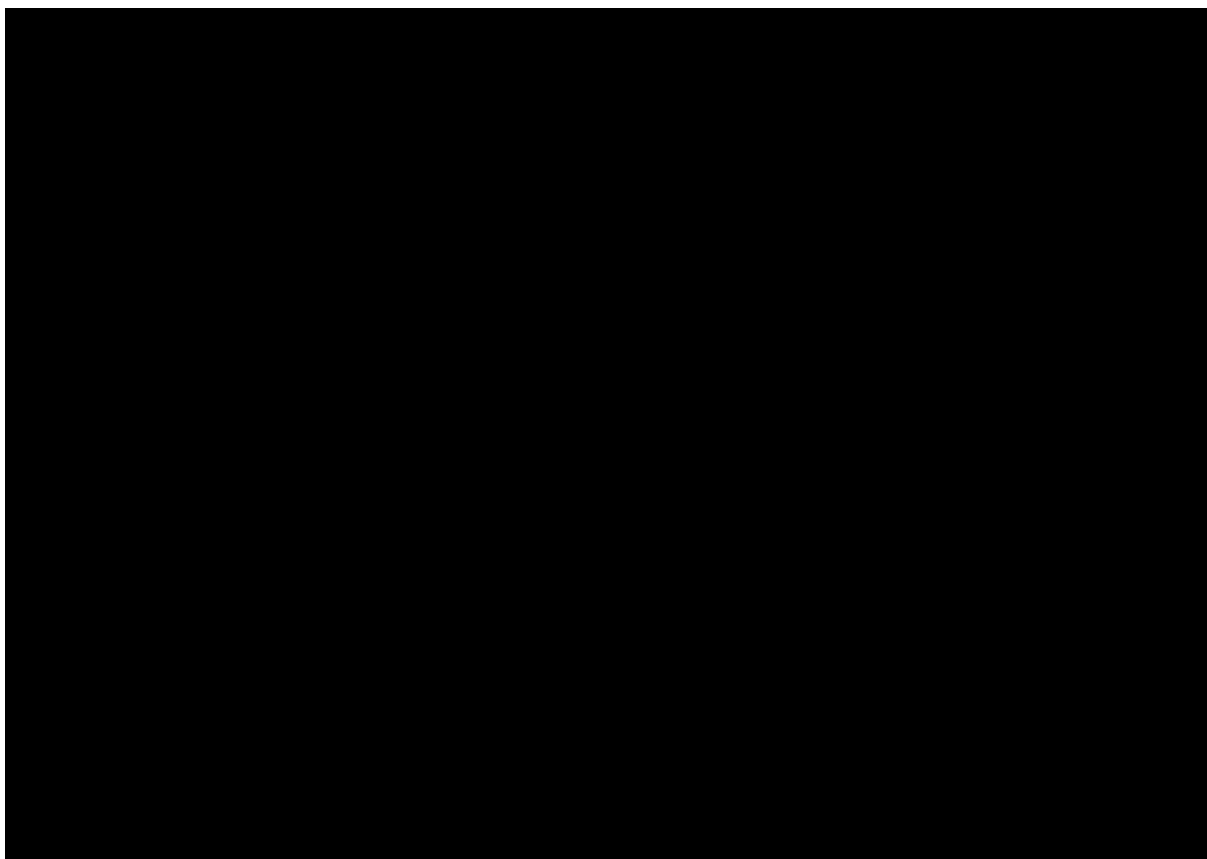
4.1.3 Wzór kwestionariusza

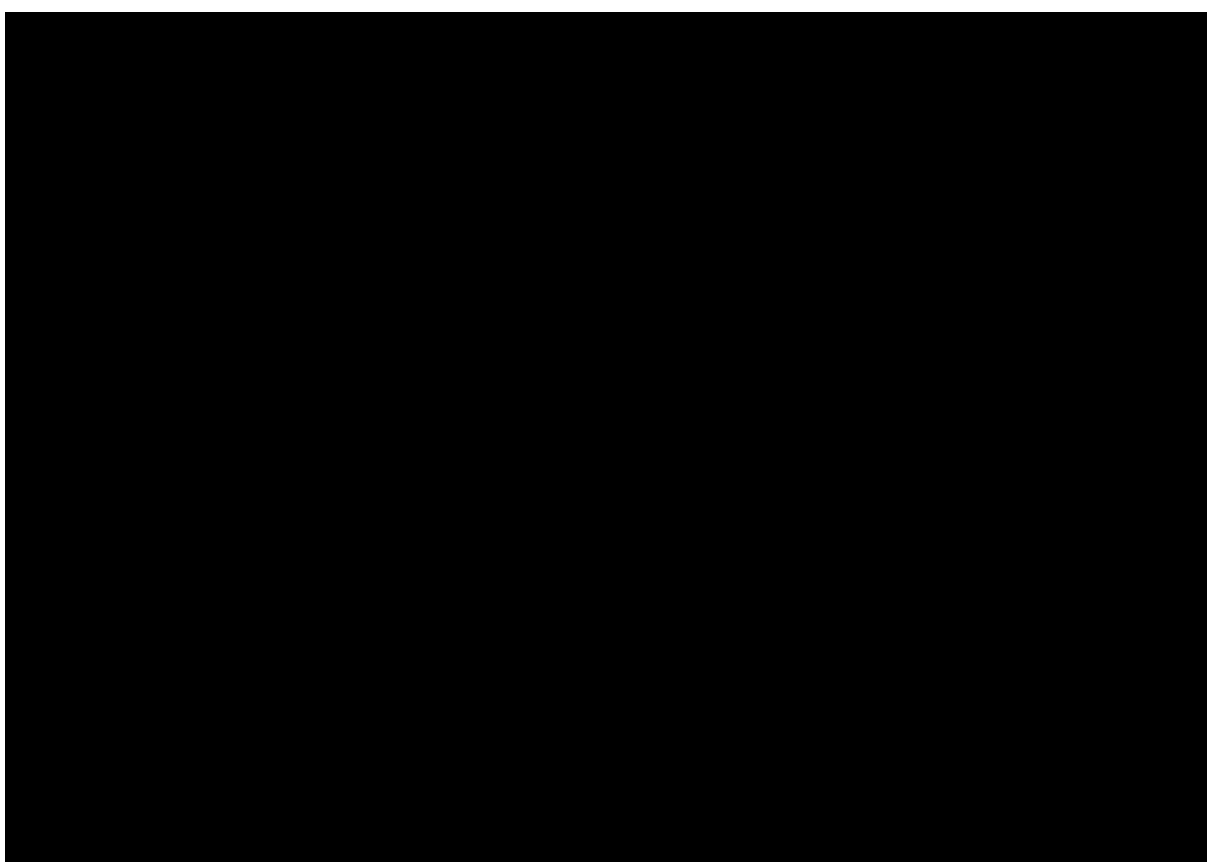
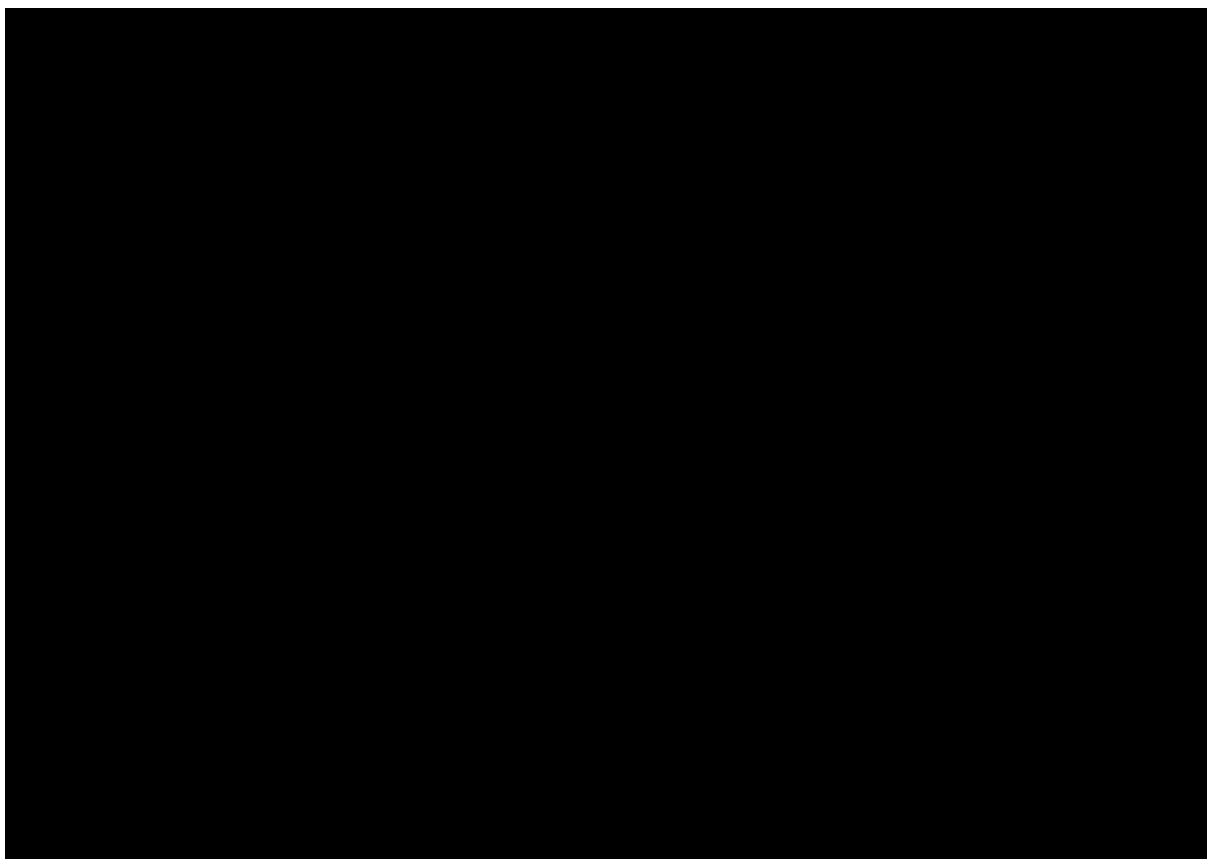


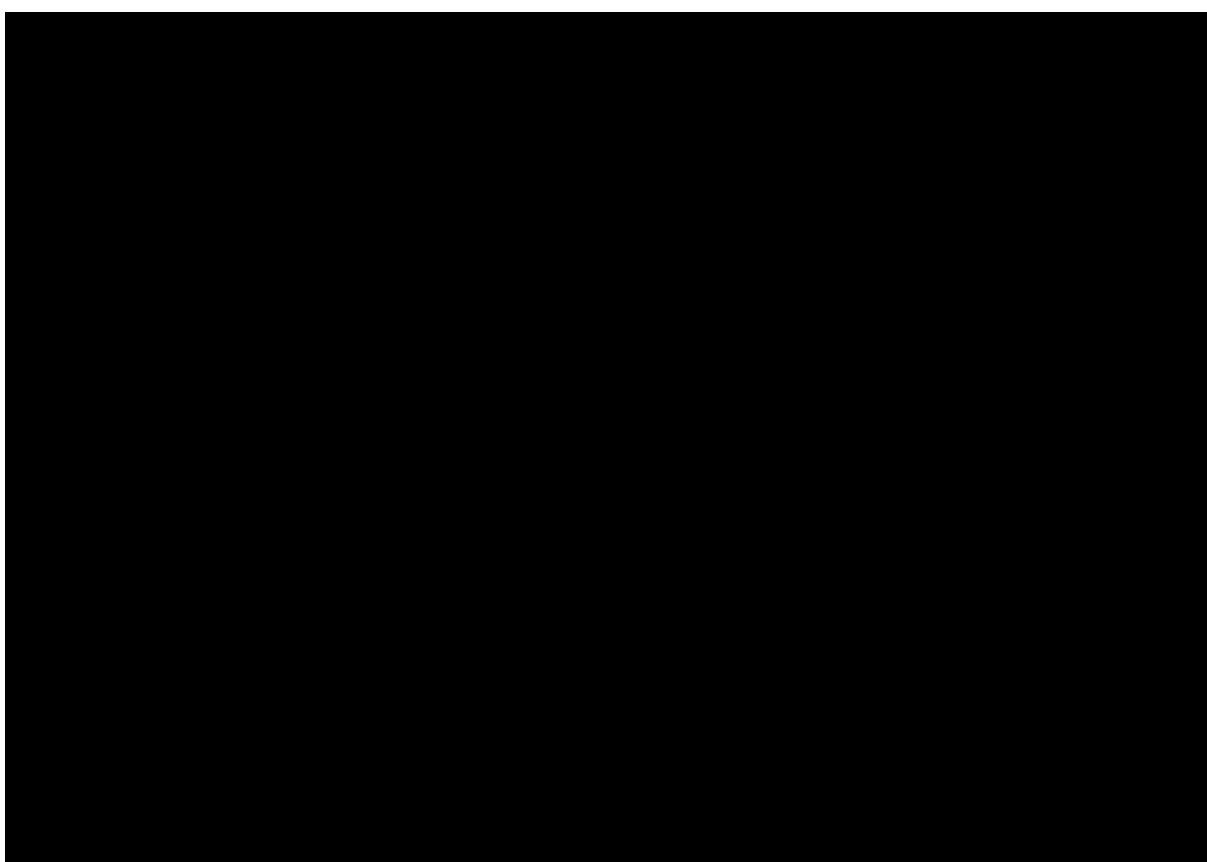
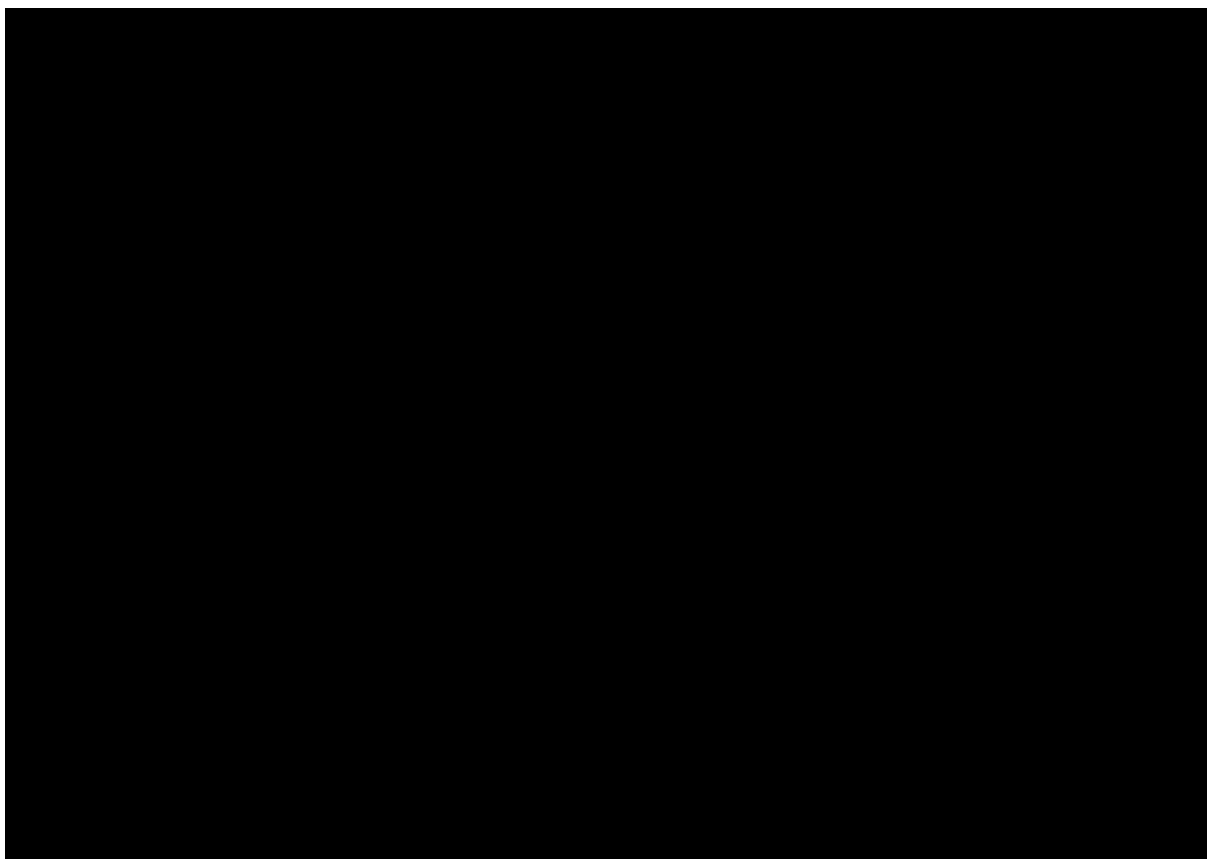












4.2 Szczegółowe zestawienie kosztów terapii jednostkowej

4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 82. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, naïve; wariant z uwzględnieniem RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Inhibitor proteazy	████████	████████	96 201 zł	0 zł
Interferon pegylowany alfa	17 347 zł	26 329 zł	26 630 zł	32 934 zł
Rybawiryna	9 zł	13 zł	13 zł	16 zł
Diagnostyka / monitorowanie	2 712 zł	3 852 zł	3 892 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	2 249 zł	3 519 zł	2 925 zł	2 240 zł
Razem	████████	████████	129 661 zł	39 879 zł

Tabela 83. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, experienced; wariant z uwzględnieniem RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Inhibitor proteazy	████████	████████	118 629 zł	0 zł
Interferon pegylowany alfa	25 086 zł	29 986 zł	32 326 zł	32 934 zł
Rybawiryna	13 zł	15 zł	16 zł	16 zł
Diagnostyka / monitorowanie	3 684 zł	4 311 zł	4 613 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	1 422 zł	2 352 zł	2 578 zł	1 319 zł
Razem	████████	████████	158 161 zł	38 958 zł

Tabela 84. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, naïve; wariant z uwzględnieniem RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	PR
Inhibitor proteazy	████████	0 zł
Interferon pegylowany alfa	17 964 zł	32 934 zł
Rybawiryna	9 zł	16 zł
Diagnostyka / monitorowanie	2 794 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	2 249 zł	2 240 zł
Razem	████████	39 879 zł

Tabela 85. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, experienced; wariant z uwzględnieniem RSS).

Składowa kosztu		PR
Inhibitor proteazy		0 zł
Interferon pegylowany alfa	28 596 zł	32 934 zł
Rybawiryna	14 zł	16 zł
Diagnostyka / monitorowanie	4 141 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	1 422 zł	1 319 zł
Razem		38 958 zł

4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 86. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, naïve; wariant bez uwzględnienia RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Inhibitor proteazy		122 603 zł	96 901 zł	0 zł
Interferon pegylowany alfa	18 179 zł	27 593 zł	27 907 zł	34 514 zł
Rybawiryna	10 244 zł	15 548 zł	15 725 zł	19 448 zł
Diagnostyka / monitorowanie	2 712 zł	3 852 zł	3 892 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	2 249 zł	3 519 zł	2 925 zł	2 240 zł
Razem		173 114 zł	147 350 zł	60 891 zł

Tabela 87. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, experienced; wariant bez uwzględnienia RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	TPV/PR	BOC/PR	PR
Inhibitor proteazy		119 291 zł	119 491 zł	0 zł
Interferon pegylowany alfa	26 289 zł	31 425 zł	33 877 zł	34 514 zł
Rybawiryna	14 813 zł	17 707 zł	19 089 zł	19 448 zł
Diagnostyka / monitorowanie	3 684 zł	4 311 zł	4 613 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	1 422 zł	2 352 zł	2 578 zł	1 319 zł
Razem		175 086 zł	179 648 zł	59 970 zł

Tabela 88. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, naïve; wariant bez uwzględnienia RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	PR
Inhibitor proteazy	██████████	0 zł
Interferon pegylowany alfa	18 826 zł	34 514 zł
Rybawiryna	10 608 zł	19 448 zł
Diagnostyka / monitorowanie	2 794 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	2 249 zł	2 240 zł
Razem	██████████	60 891 zł

Tabela 89. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, experienced; wariant bez uwzględnienia RSS).

Składowa kosztu	SMV/PR	PR
Inhibitor proteazy	██████████	0 zł
Interferon pegylowany alfa	29 969 zł	34 514 zł
Rybawiryna	16 887 zł	19 448 zł
Diagnostyka / monitorowanie	4 141 zł	4 690 zł
Działania niepożądane	1 422 zł	1 319 zł
Razem	██████████	59 970 zł

4.3 Częstości działań niepożądanych

Tabela 90. Częstości działań niepożądanych dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.

Działanie niepożądane	Prawdopodobieństwo AE		Źródło obliczeń
	Populacja wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	
PR			
Anemia	28,9%	18,2%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	20,6%	16,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	27,8%	13,4%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	27,9%	18,5%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Symeprewir/PR			
Anemia	25,5%	14,4%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	21,5%	19,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	30,8%	17,0%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	30,1%	25,7%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Telaprewir/PR			
Anemia	50,0%	24,7%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	15,4%	22,5%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	40,9%	28,9%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	40,4%	40,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Boceprewir/PR			
Anemia	48,8%	37,2%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Neutropenia	28,4%	29,1%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Wysypka	29,1%	34,6%	Metaanaliza sieciowa (MTC)
Świąd	26,6%	20,6%	Metaanaliza sieciowa (MTC)

4.4 Oszacowanie maksymalne populacji docelowej dla TPV i BOC w ramach obecnych wskazań refundacyjnych

Tabela 91. Liczebność populacji docelowej dla PI w obrębie aktualnych wskazań refundacyjnych.

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
Genotyp 1			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
W tym: liczba terapii / rok (Genotyp 1)	2 370	80%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
W tym: chorzy leczeni pierwszorazowo	1 706	72%	<i>SMPT (Aestimo 2012a)</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie			
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
W tym: liczba terapii / rok (Genotyp 1)	2 370	80%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5 Oszacowanie liczby pacjento-terapii dla TPV i BOC w pierwszym roku refundacji

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zrefundowanych opakowań preparatów boceprewiru oraz telaprewiru w pierwszych 12 miesiącach refundacji, w podziale na 2013 i 2014 rok.

Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 07/07/2014, Komunikat DGL 29/08/2014)

Okres	Liczba zrefundowanych opakowań	
	Boceprewir	Telaprewir
czerwiec – grudzień 2013 rok	549,25	3 516,18
styczeń-maj 2014 rok	782,31	2 124,64

Zgodnie ze schematami dawkowania inhibitorów proteazy w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, jedno opakowanie leku Incivo® (telaprewir) wystarcza na tygodniową terapię, natomiast w przypadku produktu leczniczego Victrelis® (boceprewir) jedno opakowanie pokrywa zapotrzebowanie chorego na 4 tygodnie terapii. Zrefundowaną liczbę tygodni leczenia odpowiednio dla telaprewiru i boceprewiru obliczono jako iloczyn liczby zrefundowanych opakowań oraz liczby tygodni leczenia przypadającej na opakowanie jednostkowe.

Tabela 93. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.

Okres	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	
	Boceprewir*	Telaprewir**
2013 rok	2 196,98	3 516,18
styczeń-maj 2014 rok	3 129,23	2 124,64

* ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1/4;

** ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1.

W następnym etapie należało uwzględnić udziały chorych, którzy byli uprzednio leczeni oraz tych, u których nie stosowano wcześniej żadnej terapii. Zgodnie z oszacowaniem 3 z 4 ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym (zob. Rozdział 4.1.2) założono, że chorzy wcześniej nieleczeni stanowią ■■■ a uprzednio leczeni przeciwwirusowo – ■■■ wszystkich leczonych w schematach trójlekowych. Średnią długość terapii niezależnie od linii leczenia obliczono jako średnią z długości stosowania PI w populacjach wcześniej leczonych i nieleczonych chorych, ważoną udziałem pacjentów *naïve* i *experienced* (zob. Tabela 16).

Tabela 94. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.

Okres	Odsetek chorych	Średni czas stosowania PI[tyg.]	
		Boceprewir	Telaprewir

Okres	Odsetek chorych	Średni czas stosowania PI[tyg.]	
		Boceprewir	Telaprewir
pacjenci wcześniej nieleczeni	■	■	■
pacjenci wcześniej leczeni	■	■	■
Średni czas stosowania leczenia [tyg.]		■	■

Średni czas stosowania terapii trójlekowej w populacji chorych z WZW C z udziałem boceprewiru wynosi ■ tygodnie, natomiast z zastosowaniem telaprewiru – ■ tygodni.

Znając liczbę zrefundowanych tygodni leczenia pacjentów z WZW C z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w 2013 i 2014 roku oraz średnią długość terapii możliwe było oszacowanie liczby terapii trójlekowych. Kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.

Okres	Średni czas stosowania	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	Liczba pacjento-terapii
Schemat BOC/PR			
czerwiec-grudzień 2013 rok	■	■	■
styczeń-maj 2014 rok	■	■	■
Schemat TPV/PR			
czerwiec-grudzień 2013 rok	■	■	■
styczeń-maj 2014 rok	■	■	■

Liczba pacjento-terapii z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w pierwszym pełnym roku refundacji inhibitorów proteazy stanowi sumę oszacowanych liczebności w 2013 i 2014 roku.

Tabela 96. Liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C.

Parametr	Genotyp 1		
	Razem	naïve	experienced
Roczna liczba leczonych TPV	■	■	■
Roczna liczba leczonych BOC	■	■	■
Liczba leczonych PI - Razem	■	■	■

Roczna liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C wynosi ■ chorych.

4.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.7 Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysis® w terapii pWZW C.	16
Tabela 2. Badania rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV w Polsce w latach 1999-2009 (na podstawie Stępień 2011).....	20
Tabela 3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (B17.1; B18.2) wg definicji przypadku z 2005 roku – liczba zachorowań i zapadalność.	23
Tabela 4. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku przyjętej w 2009 roku – liczba zakażeń i zapadalność.	23
Tabela 5. Oszacowanie rocznego zużycia pegylowanego interferonu w programie leczenia WZW C. .	25
Tabela 6. Kalkulacja rocznej liczby terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem PR, w podziale na genotyp HCV.	26
Tabela 7. Chorzy z przewlekłym WZW typu C włączeni do programu terapeutycznego.	27
Tabela 8. Przepływ pacjentów w programie na podstawie danych z trzech ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a).	28
Tabela 9. Rozkład podtypów genotypu 1 w Polsce.	30
Tabela 10. Odsetek chorych z genotypem 1a, u których występuje polimorfizm NS3 Q80K (populacja badań RCT dla symeprewiru, podgrupy z genotypem 1a).	30
Tabela 11. Odsetek chorych z genotypem 1, u których występuje podtyp 1a z polimorfizmem NS3 Q80K.	30
Tabela 12. Liczebność populacji docelowej dla symeprewiru.	31
Tabela 13. Liczebność populacji docelowej dla symeprewiru - podsumowanie.	33
Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 23/02/2015)	34
Tabela 15. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.	35
Tabela 16. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.	35
Tabela 17. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.	35
Tabela 18. Liczba terapii trójlekowych w ramach programu leczenia WZW C.	36
Tabela 19. Liczba terapii trójlekowych w ramach programu leczenia WZW C (z pominięciem pacjentów z genotypem 1a z polimorfizmem NS3 Q80K).	36
Tabela 20. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący.	37
Tabela 21. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	39
Tabela 22. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	39

Tabela 23. Prognozowany docelowy poziom zastępowania dotychczasowych terapii przeciwwirusowych przez SMV/PR w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).....	39
Tabela 24. Tempo osiągnięcia docelowego udziału PI w pierwszym roku refundacji.	40
Tabela 25. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant podstawowy.	40
Tabela 26. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant minimalny.	41
Tabela 27. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant maksymalny.	42
Tabela 28. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.	44
Tabela 29. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	45
Tabela 30. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.	47
Tabela 31. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.	47
Tabela 32. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.	48
Tabela 33. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).	48
Tabela 34. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).	49
Tabela 35. Średni czas leczenia przeciwwirusowego w uwzględnionych schematach, w zależności od genotypu i wcześniejszej terapii.	50
Tabela 36. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant z uwzględnieniem RSS). ...	51
Tabela 37. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant bez uwzględnienia RSS). ..	51
Tabela 38. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.	52
Tabela 39. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.	52
Tabela 40. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie w zależności od czasu trwania terapii. ..	52
Tabela 41. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.	53
Tabela 42. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant z uwzględnieniem RSS). ...	54
Tabela 43. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (wariant bez uwzględnienia RSS). ..	54
Tabela 44. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	55
Tabela 45. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.	58
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	59
Tabela 47. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	60
Tabela 48. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	61

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	61
Tabela 50. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	62
Tabela 51. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	63
Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	63
Tabela 53. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	64
Tabela 54. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	65
Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	66
Tabela 56. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	67
Tabela 57. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	68
Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	69
Tabela 59. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	69
Tabela 60. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	70
Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	71
Tabela 62. Wyniki BIA ze względu na genotyp (1 / 4) oraz wcześniejszą terapię przeciwwirusową (naïve / experienced) – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 63. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 64. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Olysio®.	74
Tabela 65. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).	77
<i>Tabela 66. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab, rytuksymab i etanercept w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).</i>	79
<i>Tabela 67. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.</i>	80
<i>Tabela 68. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktów Herceptin®, MabThera® i Enbrel®.</i>	80
Tabela 69. Bilans wydatków płatnika.....	81
Tabela 70. Dane ekspertów uczestniczących w ankiecie.....	89

Tabela 71. Odsetek chorych z przewlekłym WZW C, u którego dochodzi rocznie do samoistnej eliminacji wirusa?.....	90
Tabela 72. Czy można przyjąć, populacja chorych zakażonych genotypami 1 lub 4 HCV są porównywalne w kontekście naturalnego przebiegu WZW?.....	90
Tabela 73. Odsetek chorych z WZW C, otrzymujących terapię 2-lekową (PegIFN/RBV) i 3-lekową (inhibitor proteazy + PegIFN/RBV), którzy stanowią chorzy wcześniej nieleczeni, oraz chorzy otrzymujący uprzednio leczenie przeciwwirusowe?.....	90
Tabela 74. Liczba chorych z przewlekłym WZW typu C, którzy zostali włączeni do programu lekowego w całej Polsce?.....	91
Tabela 75. Obecne udziały dostępnych inhibitorów proteazy, wśród chorych otrzymujących w programie lekowym terapię 3-lekową.	91
Tabela 76. Liczba chorych z WZW C (w skali całej Polski) wymagających leczenia, którzy nie otrzymują go z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania interferonu (wg ChPL).....	92
Tabela 77. Jaki odsetek chorych otrzymujących obecnie terapię 2-lekową, będzie miało zastosowaną terapię 3-lekową z udziałem simeprewiru, jeżeli będzie refundowany w ramach programu lekowego (bez ograniczeń ze względu na stadium zwłóknienia i polimorfizm genotypu IL28B)?	92
Tabela 78. Udziały poszczególnych leków przeciwwirusowych w terapii 3-lekowej, przy założeniu utrzymania obecnego zakresu wskazań refundacyjnych (włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, u pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo genotyp rs 12979860 IL 28 T/T).	93
Tabela 79. Udziały poszczególnych leków przeciwwirusowych w terapii 3-lekowej, przy założeniu, że ich wskazania refundacyjne nie będą ograniczone do włóknienia w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz (u pacjentów wcześniej nieleczonych) genotypu rs 12979860 IL 28 T/T).	93
Tabela 80. Odsetek chorych z genotypem 1 lub 4 HCV, który spełnia przynajmniej jedno ze wskazań do zastosowania terapii bez interferonu.	94
Tabela 81. Odsetek chorych z genotypem 1 lub 4 HCV, u których zalecana jest terapia bez interferonu, otrzyma leczenie w schematach sofosbuwir + simeprewir \pm rybawiryne przez 12 tyg. oraz sofosbuwir + rybawiryne przez 24 tyg., jeżeli terapie te będą refundowane w ramach programu lekowego w powyższych wskazaniach.	95
<i>Tabela 82. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, naïve; wariant z uwzględnieniem RSS).</i>	<i>103</i>
<i>Tabela 83. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, experienced; wariant z uwzględnieniem RSS).</i>	<i>103</i>
<i>Tabela 84. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, naïve; wariant z uwzględnieniem RSS).</i>	<i>103</i>
<i>Tabela 85. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, experienced; wariant z uwzględnieniem RSS).</i>	<i>104</i>
<i>Tabela 86. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, naïve; wariant bez uwzględnienia RSS).</i>	<i>104</i>

<i>Tabela 87. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G1, experienced; wariant bez uwzględnienia RSS).</i>	104
<i>Tabela 88. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, naïve; wariant bez uwzględnienia RSS).</i>	105
<i>Tabela 89. Koszty leczenia przeciwwirusowego jednego chorego (populacja G4, experienced; wariant bez uwzględnienia RSS).</i>	105
<i>Tabela 90. Częstości działań niepożądanych dla poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego.</i>	106
Tabela 91. Liczebność populacji docelowej dla PI w obrębie aktualnych wskazań refundacyjnych...	107
Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 07/07/2014, Komunikat DGL 29/08/2014)	108
Tabela 93. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.....	108
Tabela 94. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.	108
Tabela 95. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.....	109
Tabela 96. Liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C.	109

4.8 Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	60
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	62
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	64
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	67
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	69
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	72