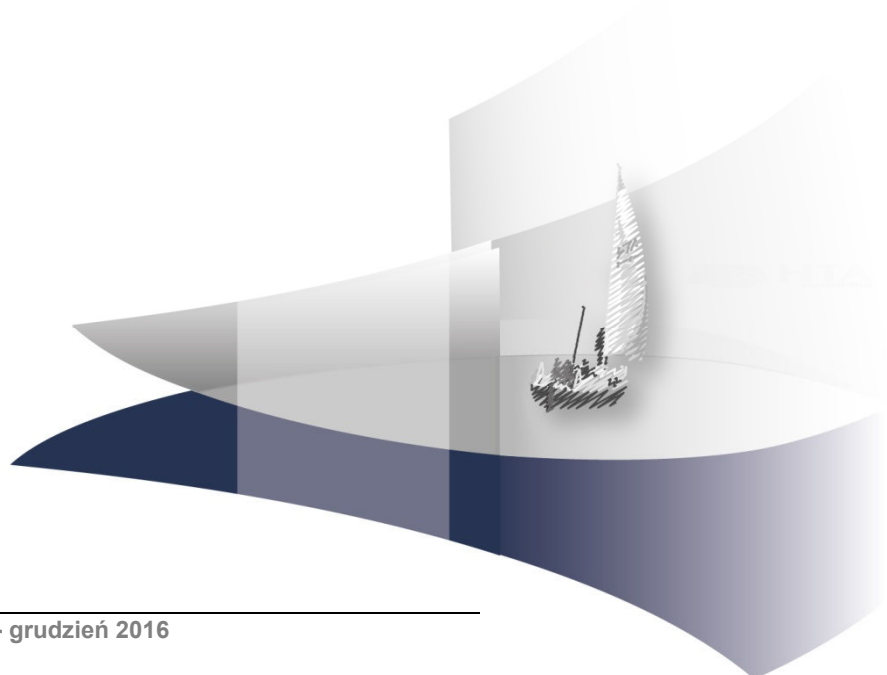


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

GRAZOPREWIR/ELBASWIR (ZEPATIER®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: grudzień 2016

Kierownik projektu: ██████████

Autorzy:

██████████

analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego analizy

██████████

metodyka analizy, koordynacja prac

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: ██████████

Korekta językowa: ██████████

Kontrola merytoryczna: ████████████████████

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

████████████████████

SPIS TREŚCI

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Stan aktualny	13
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Interwencje opcjonalne	17
1.6. Założenia analizy	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	25
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	25
2.2. Forma analizy.....	26
2.3. Perspektywa analizy	26
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.5. Populacja	26
2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji docelowej	47
2.7. Skuteczność terapii bezinterferonowych.....	51
2.8. Czas trwania terapii.....	53
2.9. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.....	54
2.10. Koszty.....	55
2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej	61
2.12. Analiza wrażliwości	62
3. WYNIKI ANALIZY	63
3.1. Populacja docelowa	63
3.2. Scenariusz istniejący.....	64
■ [REDAKTOWANA]	66
■ [REDAKTOWANA]	68
■ [REDAKTOWANA]	71
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	72
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	72
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	72
5. PODSUMOWANIE	74
6. WNIOSKI	77

7. DYSKUSJA	78
8. OGRANICZENIA.....	81
9. BIBLIOGRAFIA	82
10. SPIS ELEMENTÓW	85
10.1. Spis tabel	85
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	88
ANEKS A.....	90
A.1. Analiza wrażliwości	90
A.2. Charakterystyka populacji docelowej.....	95
A.3. Opis źródeł danych wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej.....	99

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASV	Asunaprewir (<i>Asunaprevir</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BOC	Boceprewir
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAS	Dasabuwir (<i>Dasabuvir</i>)
DCV	Daklataswir (<i>Daclatasvir</i>)
GBL	Główna Bibliotek Lekarska
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GT	Genotyp
GZR/EBR	Grazoprewir/Elbaswir (<i>Grazoprevir/Elbasvir</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa HCV (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	Interferon
IFNα	Interferon naturalny alfa
LDV	Ledipaswir (<i>Ledipasvir</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OMB/PAR/RIT	Ombitaswir/Parytaprewir/Rytonawir (<i>Ombitasvir/Parytaprevir/Rytonavir</i>)
PegIFNα2a	Pegylowany interferon alfa 2a
PegIFNα2b	Pegylowany interferon alfa 2b
PZH	Państwowy Zakład Higieny
RBV	Rybawiryna
RSS	Umowa podziału ryzyka

(Risk Sharing Scheme)

SMV	Symeprewir <i>(Symeprevir)</i>
SOF	Sofosbuwir <i>(Sofosbuvir)</i>
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained Virologic Response)</i>
TVR	Telaprewir <i>(Telaprevir)</i>
WLR	Wykaz leków refundowanych
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zepatier® (grazoprewir+elbaswir, GZR/EBR) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 3 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2017 roku. W analizie założono, że GZR/EBR będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4 bez marskości wątroby lub z ze stwierdzoną wyrównaną marskością wątroby.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane sprzedażowe leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”, informacje odnośnie dawkowania i długości leczenia oraz dane epidemiologiczne dotyczące rozkładu pacjentów ze względu na genotyp wirusa. Założono, że w horyzoncie analizy wpływu na budżet liczba pacjentów leczonych przeciwwirusowo będzie stała.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki przeciwwirusowe, diagnostyka i monitorowanie terapii, koszty działań niepożądanych, koszty stanu zdrowia.

W scenariuszu aktualnym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GZR/EBR w leczeniu pWZW-C. W scenariuszu prognozowanym założono stopniowy wzrost rozpowszechnienia GZR/EBR przy założeniu, że pod koniec drugiego roku analizy GZR/EBR będzie stosowany przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej. Dodatkowo założono, że GZR/EBR zastępować będzie aktualnie dostępne preparaty równomiernie do ich udziałów.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 5 192 osoby w każdym roku analizy. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów otrzymujących GZR/EBR

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 5 192 osoby w każdym roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących GZR/EBR wynosi 898 pacjentów w pierwszym roku, 1 563 w drugim roku oraz 1 839 w trzecim roku analizy.

Wydatki inkrementalne

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, [redacted] i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 312,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do około 318,8 mln zł w drugim roku oraz do około 325,2 mln zł w trzecim roku analizy, zaś prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około 314,0 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do 322,7 mln zł w drugim roku oraz do 330,9 mln zł w trzecim roku analizy.

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy [redacted] i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 1 056,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do około 1 062,8 mln zł w drugim roku oraz do około 1 069,2 mln zł w roku trzecim roku analizy, zaś prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około 1 058,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do 1 066,8 mln zł w drugim roku oraz do 1 074,9 mln zł w trzecim roku analizy.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku [REDACTED] mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR (wariant C2), liczebności populacji docelowej (wariant A2) oraz struktury zwłóknienia wątroby (wariant B1). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) oszczędności płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięcio- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio. Zakładając najmniejsze oszacowanie liczebności populacji docelowej (wariant A2) oszczędności zmniejszą się o około 28% w każdym roku analizy zaś uwzględniając strukturę zwłóknienia wątroby na podstawie starszych badań (wariant B1) oszczędności zmniejszą się o około 30% w każdym roku analizy. Scenariusz C2 stanowi wariant maksymalny analizy zaś scenariusz B1 to wariant minimalny analizy.

W przypadku [REDACTED] największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR (wariant C). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) nastąpi jakościowa zmiana wyników – pojawią się oszczędności po stronie płatnika / płatnika i pacjentów. Natomiast przyjęcie założenia, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C1) wydatki inkrementalne płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięcio- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio.

■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zepatier® ze środków publicznych spowoduje spadek całkowitych wydatków płatnika publicznego (oszczędności) w populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń, stosowanie preparatu Zepatier® u wszystkich pacjentów z pWZW-C (GT1 lub GT4) pozwoli na przeprowadzenie terapii przeciwwirusowej u niemal ■■■■ pacjentów więcej niż z zastosowaniem aktualnie finansowanych terapii. Uwzględniając porównywalną skuteczności GZR/EBR z aktualnie stosowanymi terapiami oznacza to, że nie zmieniając nakładów finansowych można wyleczyć więcej pacjentów a co za tym idzie w większym stopniu zapobiec rozprzestrzenianiu się wirusa i zmniejszyć koszty związane z zaawansowanymi stanami choroby wątroby wynikającymi z pWZW-C (m.in. rak wątrobowokomórkowy).

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zepatier® (grazoprewir+elbaswir, GZR/EBR) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW-C; kod ICD-10: B18.2) jest chorobą o długotrwałym charakterze, trwająca od >6 miesięcy i charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). Przewlekłe WZW-C stanowi kontynuację ostrej fazy wirusowego zapalenia wątroby, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [1]

Genom wirusa HCV wykazuje znaczną zmienność genetyczną. Do niedawna wyróżniano 6 głównych genotypów wirusa HCV, z których każdy obejmował dodatkowo szereg podtypów (łącznie około 80 podtypów). Różnice między poszczególnymi genotypami wynoszą nawet ok. 30–35%, przy czym wszystkie typy i podtypy wirusa są chorobotwórcze. Ostatnie doniesienia wskazują na identyfikację pojedynczych przypadków pacjentów z Demokratycznej Republiki Konga zainfekowanych wirusem HCV o nieznanym dotychczas genotypie, który określono mianem genotypu 7 HCV. Występowanie różnych genotypów jest powiązane z lokalizacją geograficzną, przy czym w populacji europejskiej najczęstszym powodem zakażeń jest GT1 HCV. Zmienność genetyczna wpływa również na przebieg choroby. U osób zakażonych GT1 HCV najczęściej dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, w tym HCC, zwłaszcza u pacjentów zakażonych GT1b, zaś u osób z GT3 szybciej dochodzi do stłuszczenia i włóknienia wątroby. Co więcej, genotyp wirusa determinuje sposób postępowania terapeutycznego. [1]

Do zakażenia HCV może dojść wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Wysokie ryzyko zakażenia wirusem dotyczy osób hemodializowanych, narkomanów, dawców i biorców narządów oraz personelu medycznego. Do głównych czynników sprzyjających szerzeniu się zakażeń HCV należą:

- wstrzykiwanie narkotyków (dożylnie),
- przetaczanie krwi, przeszczepianie narządów,
- ryzykowny zawód (np. pracownicy służby zdrowia),
- zakażenie na drodze matka-płód,
- kontakty seksualne z osobą zakażoną,

- inwazyjne procedury medyczne
- dzielenie przedmiotów codziennego użytku z zakażoną osobą (szczoteczka do zębów, maszynka do golenia,
- wizyta u fryzjera, u stomatologa,
- zabiegi kosmetyczne,
- wykonywanie tatuaży, piercing. [1]

Zgodnie z opinią specjalistów, w placówkach medycznych obserwuje się najwięcej przypadków zakażeń HCV. W Polsce w 2010 roku do ok. 84% zakażeń HCV doszło w ramach zabiegów medycznych. Ponadto za czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW-C uznaje się: zakażenia związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia oraz immunosupresja. [1]

Okres inkubacji wirusa wynosi średnio od 40 do 50 dni, w większości przypadków po 10 tygodniach od zakażenia można wykryć specyficzne przeciwciała. Pierwszym etapem zakażenia jest rozwój ostrego WZW-C, które zwykle przebiega bezobjawowo, niekiedy u pacjentów występują niespecyficzne objawy - tj. niestrawność o niewielkim nasileniu, objawy grypopodobne czy rzadziej żółtaczką i powiększenie wątroby. Na tym etapie u 20–30% chorych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, a czynnikami, które jej sprzyjają są młodszy wiek w momencie zakażenia, płeć żeńska, objawowy przebieg choroby czy genotyp CC IL28B. Odsetek pacjentów, u których po kontakcie z wirusem dochodzi do rozwoju przetrwałego zakażenia HCV, wynosi ok. 70%. Zgodnie z definicją za przewlekłe zakażenie HCV uznaje się infekcję trwającą >6 miesięcy. U większości pacjentów infekcja HCV rozwija się bezobjawowo lub występują łagodne, niespecyficzne objawy do czasu rozwoju marskości. Spośród objawów choroby najczęściej raportowane są: osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, obniżenie nastroju.

Marskość wątroby jest konsekwencją postępującego włóknienia w obrębie tego narządu, prowadzącego do przemiany prawidłowej tkanki wątrobowej w strukturalnie nieprawidłowe guzki regeneracyjne. Przewlekły proces zapalny wątroby trwa wiele lat i rozwija się progresywnie prowadząc do postępującego uszkodzenia wątroby. Włóknienie prowadzi do zaburzeń w strukturze i funkcjonowaniu narządu, zaburzony jest przepływ krwi przez wątrobę, rozwija się nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku często prowadzące do śmierci osoby zainfekowanej. U osób z WZW-C może rozwinąć się również rak wątrobowokomórkowy (HCC). Wzrost HCC na ogół jest powolny, czas od przejścia guzka regeneracyjnego do dysplastycznego trwa kilka miesięcy. HCC jest nowotworem o dużej skłonności do tworzenia ognisk satelitarnych, najczęściej przerzuty pojawiają się w płucach i węzłach chłonnych, kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce. [1]

Celem terapii anti-HCV jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. *sustained virologic response*), zapobieganie rozwojowi powikłań wątrobowych oraz zmniejszenie śmiertelności

poprzez eliminację wirusa z organizmu chorego. Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu WZW-C była terapia nieswoista, polegająca na stymulacji układu odpornościowego do odpowiedzi przeciwwirusowej. Złotym standardem takiego postępowania było leczenie oparte na pegyloowanych interferonach (PegIFN) podawanych w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Stosowanie terapii opartych na PegIFN wiąże się jednak z licznymi ograniczeniami, głównie związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych, długim okresem leczenia i ograniczoną skutecznością, zwłaszcza wśród pacjentów z zakażeniem GT1 HCV. Rozwój badań nad wirusem HCV wpłynął na opracowywanie i wprowadzenie do terapii szeregu nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct acting antivirals*) pozwalających na znaczne skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie skuteczności terapii przy jednoczesnej poprawie komfortu leczenia i profilu bezpieczeństwa. [10, 48, 49] Obecne metody leczenia pWZW-C obejmują 3 klasy cząsteczek, które wchodzi w skład preparatów rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej – tj. inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A. [1]

1.3. Stan aktualny

Głównym celem leczenia pWZW-C jest eliminacja wirusa z organizmu oraz zapobieganie powikłaniom, tj. rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jak również redukcja ryzyka przenoszenia infekcji na inne osoby oraz zmniejszenie śmiertelności. Jako kryterium rozpoznania pWZW-C uznano utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy krwi, tkance wątrobowej oraz w mononuklearach krwi obwodowej. [2]

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest oznaczenie genotypu wirusa oraz ocena stanu zaawansowania włóknienia wątrobowego. Zgodnie z wytycznymi do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii. [2]

Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu pWZW-C była terapia oparta na pegyloowanych interferonach w skojarzeniu z rybawiryną, jednak terapia ta wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych. Dodatkowo czas terapii jest długi i wynosi w przypadku chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 od 48 do nawet 72 tyg. [3] W ostatnich latach wprowadzono do terapii leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct acting antivirals*), które przyczyniły się do znacznego zwiększenia skuteczności leczenia. [2]

Obecnie dopuszczone do obrotu są 3 klasy leków DAA, które powinny stanowić leczenie z wyboru w pWZW-C. Wybór schematu terapeutycznego powinien uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii. [2] Poniżej zestawiono dostępne grupy leków DAA:

- **Inhibitory NS3/4A** – leki pierwszej generacji: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), symeprewir (SMV), mogą być stosowane jedynie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z pegIFN i RBV. Do tej grupy leków zalicza się również parytaprewir (PTV), który wraz z ombitaswirem (OMB) i ritonawirem (inhibitorem CYP3A) wchodzi w skład preparatu Viekirax oraz grazoprewir (GZR).

- **Inhibitory NS5B** – leki drugiej generacji: sofosbuwir (SOF), dazabuwir (DSV). SOF może być stosowany u chorych niezależnie od genotypu wirusa, może być stosowany zarówno w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z RBV i INF) jak i dwulekowej (w skojarzeniu jedynie z RBV).
- **Inhibitory NS5A** – daklataswir (DCV), ledipaswir (LDV), ombitaswir (OMB), welpataswir (VLP), elbaswir (EBR). DCV w skojarzeniu z SOF i RBV stosowany jest u pacjentów z genotypem 1 zaś w skojarzeniu z INF i RBV u pacjentów z genotypem 4. Dodatkowo, zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, u pacjentów o genotypie 1b DCV stosuje się w skojarzeniu z asuneprewirem (ASV). LDV stosowany jest wyłącznie w skojarzeniu z SOF, zaś OMB wraz z paritaprewirem i ritonawirem wchodzi w skład preparatu Viekirax, zalecanego w leczeniu HCV o genotypach 1 i 4. VLP w skojarzeniu z SOF wchodzi w skład preparatu Eplclusa, jest to pierwszy preparat pan-genotypowy, tzn. skuteczny w leczeniu wszystkich 6 genotypów HCV. EBR stosowany jest w skojarzeniu z GZR.

Leczenie uznaje się za skuteczne, jeśli w 12 i/lub 24 tygodniu po zakończeniu terapii nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi pacjenta.

Aktualnie w Polsce leczenie pacjentów z pWZW-C finansowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” [3]. W ramach tego programu lekowego dostępne są następujące interwencje:
 - BOC, TVR oraz SMV (stosowane w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV),
 - PegIFN α (stosowany w monoterapii, w skojarzeniu z RBV lub w skojarzeniu z RBV i TVR/BOC),
 - RBV (w skojarzeniu z PegIFN α lub w skojarzeniu z PegIFN α i TVR/BOC),
 - rekombinowany IFN α (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, tylko w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α),
 - interferon naturalny (zalecany w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii PegIFN α bądź rekombinowanym IFN α).
2. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” [3]. W ramach tego programu lekowego dostępne są następujące interwencje:
 - OMB+PAR+RIT \pm DAS (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV),
 - DCV (stosowany w skojarzeniu z asuneprewirem),
 - SOF (w skojarzeniu z RBV i PegIFN α),
 - SOF+LDV (sofosbuwir+ledipaswir).

Drugi z wymienionych programów obowiązuje od lipca 2015 roku. Ze względu na skuteczność i efektywność terapii bezinterferonowych zdecydowana większość pacjentów leczona jest aktualnie najpewniej lekami drugiej generacji DAA w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”. Powyższe wnioski są zgodne z wytycznymi, wg których zaleca się stosowanie terapii schematów bezinterferonowej. Co

więcej, jak wskazują wyniki sprzedaży interferonów oraz BOC, TVR i SMV, sprzedaż tych preparatów od momentu wprowadzenia terapii bezinterferonowych jest znikoma.

Do programu lekowego z zastosowaniem terapii bezinterferonowych kwalifikują się dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, spełniający poniższe kryteria:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. [3]

Poniżej zestawiono dostępne w ramach programu lekowego terapie przeciwwirusowe ze wskazaniem w jakiej podgrupie pacjentów (ze względu na genotyp wirusa) mogą być stosowane.

Tabela 1.
Leki stosowane w leczeniu pWZW-C w ramach obowiązującego programu lekowego [3]

Genotyp	Dopuszczalne schematy leczenia
1a	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	SOF/LDV±RBV
1b	OMB/PAR/RIT+DAS
	SOF/LDV±RBV
2, 3, 5, 6	DCV+ASV
	SOF+RBV±PegIFN
4	OMB/PAR/RIT+RBV
	SOF+RBV±PegIFN

Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowania liczebności populacji docelowej możliwe na podstawie różnych źródeł danych takich, jak: dane z polskich rejestrów epidemiologicznych, dane NFZ, dane sprzedażowe. Oszacowania na podstawie każdego z rozważanych źródeł danych wiąże się z pewnymi ograniczeniami. W analizie, do oszacowania aktualnej liczebności populacji docelowej zdecydowano się wykorzystać dane sprzedażowe dotyczące terapii bezinterferonowych w Polsce. Na podstawie powyższych danych w pierwszej kolejności oszacowano liczbę sprzedanych DDD, następnie przy uwzględnieniu informacji odnośnie dawkowania i długości leczenia oraz rozkładu pacjentów ze względu na genotyp oszacowano liczbę pacjentów z WZW typu C z genotypem 1 lub 4 w roku 2016 w Polsce. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2016 roku wynosi 5 192 osób.

Tabela 2.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	5 192

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z pWZW-C w Polsce utożsamiono z wartościami uzyskanymi na podstawie danych raportowanych w informatorach o zawartych umowach przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami w 2016 roku. [4] Z uwagi na istotne zmiany w leczeniu pWZW-C, jakie miały miejsce w ostatnim czasie, uznano, że powyższe dane są najbardziej reprezentatywne dla wydatków, jakie płatnik publiczny ponosi aktualnie w populacji docelowej.

Łączna kwota kontraktów na leki w programach lekowych „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz „B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” wynosi ok. 449,18 mln zł zaś łączna kwota kontraktów związanych z procedurami wykonywanymi w ramach wyżej wymienionych programów lekowych wynosi ok. 21,02 mln zł. Oznacza to, że aktualnie wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z pWZW-C wynoszą 470,20 mln zł. Powyższe wydatki dotyczą leczenia pacjentów o dowolnym genotypie, zaś populacja docelowa analizy obejmuje wyłącznie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4. Uwzględniając fakt, iż pacjenci z GT1 lub GT4 stanowią ok. 90,5% (odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2) populacji pacjentów z pWZW-C można oszacować, że aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około 425,74 mln zł rocznie. Z uwagi na fakt, iż terapia grazoprewir/elbaswir nie jest refundowana w leczeniu pWZW-C w Polsce, aktualnie nie są ponoszone żadne koszty związane ze stosowaniem interwencji ocenianej.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku (dane na dzień 26.09.2016)

Parametr	Program lekowy B.2.	Program lekowy B.71.
Kwota kontraktów zawarta przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku	Leki: 23,24 mln zł	Leki: 425,93 mln zł
	Procedury: 5,29 mln zł	Procedury: 15,73 mln zł
	Razem: 470,20 mln zł	
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	425,74 mln zł	
Aktualne wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej interwencji	0 zł	

1.4. Interwencja oceniana

Grazoprewir (GZR) jest inhibitorem proteazy NS3/4A zarejestrowanym w leczeniu pWZW-C w ramach terapii bezinterferonowej u pacjentów z HCV o genotypach 1 i 4, stosowany w skojarzeniu z Elbaswirem (EBR), inhibitorem NS5A. Preparat ten został zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW na terenie Stanów Zjednoczonych w dniu 28.01.2016. Preparat został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited przez Komisję Europejską dnia 22 lipca 2016 roku.

Zaleca się stosowanie preparatu Zepatier przez 12 tygodni u pacjentów z GT1a, 1b i 4, zaś schemat terapeutyczny trwający 16 tygodni w skojarzeniu z RBV należy rozważyć u pacjentów z zakażeniem GT1a i GT4 HCV oraz wysokim początkowym mianem HCV RNA (>800 000 IU/ml), a także u pacjentów z GT1a i obecnością swoistych polimorfizmów NS5A powodujących ≥ 5 -krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru w warunkach *in vitro*. Zalecana dawka to jedna tabletką raz na dobę.

Zepatier® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.5. Interwencje opcjonalne

W przeprowadzonej analizie klinicznej, jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji jest OMB / PAR / RIT±DAS±RBV. Z punktu widzenia analizy wpływu na budżet należy jednak rozważyć możliwość stosowania wszystkich dostępnych interwencji, które w praktyce klinicznej mogą zastąpić ocenianą interwencję. Stąd w analizie BIA uwzględniono następujące interwencje: OMB / PAR / RIT±DAS±RBV, DCV+ASV, SOF+RBV±PegIFN, SOF / LDV±RBV. Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki wszystkich komparatorów.

1.5.1. Sofosbuwir (Sovaldi®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX15.

Sofosbuwir wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Zalecana dawka to jedna tabletką 400 mg przyjmowana doustnie, raz na dobę.

Sofosbuwir (Sovaldi®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead przez Komisję Europejską dnia 16 stycznia 2016 r. Sovaldi® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2).

Tabela 4.
Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Pacjenci z pWZW-C GT1,4,5,6	SOF + RBV + PegIFNα	12 tygodni ^a
	SOF + RBV	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW-C GT2	SOF + RBV	12 tygodni ^a
Pacjenci z pWZW-C GT3	SOF + RBV + PegIFNα	12 tygodni ^a
	SOF + RBV	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW-C oczekujący na przeszczepienie wątroby	SOF + RBV	Do przeszczepienia wątroby ^b

a) Należy rozważyć wydłużenie czasu leczenia aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników histologicznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną; b) Czas podawania produktu u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla każdego pacjenta.

1.5.2. Ledipaswir / Sofosbuwir (Harvoni®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające bezpośrednio na wirusy, ATC: jeszcze nie przydzielony.

Harvoni® wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Zalecana dawka to jedna tabletki (90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru) raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia.

Ledipaswir / sofosbuwir (Harvoni®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead przez Komisję Europejską dnia 17 listopada 2014r. Harvoni® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2).

Tabela 5.
Zalecany czas trwania leczenia produktem Harvoni oraz zalecane równoczesne stosowanie RBV u określonych podgrup pacjentów

Populacja pacjentów	Leczenie i czas trwania
Pacjenci z GT 1, 4, 5, 6	
Pacjenci bez marskości wątroby	Harvoni przez 12 tygodni
	<ul style="list-style-type: none"> • Harvoni przez 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV GT1 • Harvoni z RBV przez 12 tygodni lub Harvoni (bez RBV) przez 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne
Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	<p>Harvoni i RBV przez 12 tygodni lub Harvoni (bez RBV) przez 24 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harvoni (bez RBV) przez 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby	<p>Harvoni i RBV przez 12 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Harvoni (bez RBV) przez 12 tygodni (u pacjentów bez marskości wątroby) lub 24 tygodnie (u pacjentów z marskością wątroby) można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują

Populacja pacjentów	Leczenie i czas trwania
Pacjenci ze zrekompensovana marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia	Harvoni i RBV przez 12 tygodni • Harvoni (bez RBV) przez 24 tygodnie można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują
Pacjenci z pWZW-C GT3	
Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby i (lub) u których nie powiodło się uprzednie leczenie	Harvoni i RBV przez 24 tygodnie

1.5.3. Ombitaswir / parytaprewir / rytonawir (Viekirax®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC J05AX67.

Viekirax® (ombitaswir / parytaprewir / rytonawir) wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych z HCV GT1 i GT4 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Zalecana dawka produktu Viekirax wynosi 12,5 mg / 75 mg / 50 mg czyli dwie tabletki raz na dobę z jedzeniem.

Viekirax® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 15 stycznia 2015. Viekirax® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2).

Tabela 6.
Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Viekirax i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	24 tygodnie
Genotyp 4, bez marskości wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodni
Genotyp 4, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodnie

1.5.4. Dasabuwir (Exviera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: jeszcze nie przyznany.

Dasabuwir wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych z HCV GT1 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Zalecana dawka wynosi 250 mg (jedna tabletką) dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Dasabuwir (Exviera®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 15 stycznia 2015r. Exviera® jest obecnie refundowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2).

Tabela 7.
Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Exviera i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT	12 tygodni
Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OMB / PAR/ RIT	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT + RBV	24 tygodnie

1.5.5. Daklataswir (Daklinza®)

Daklataswir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). Lek ten hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. Daklataswir jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza®). W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pWZW-C o genotypie 1b w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”.

Tabela 8.
Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Daklinza i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1 lub 4, bez marskości wątroby	Daklinza + SOF	12 tygodni
Genotyp 1 lub 4, z marskością wątroby	Daklinza + SOF + RBV	12 tygodni
	Daklinza + SOF ± RBV	24 tygodnie
Genotyp 3, bez marskości wątroby	Daklinza + SOF	12 tygodni
Genotyp 3, z marskością wątroby	Daklinza + SOF ± RBV	24 tygodnie

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja terapii GZR/EBR±RBV w ramach programu lekowego w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2017 roku. Wybór dłuższego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką problemu zdrowotnego oraz faktem, iż znaczna część kosztów związana z leczeniem generowana jest w dłuższym okresie czasu.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia pWZW-C (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem GZR/EBR (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz leczenia działań niepożądanych dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki przeciwwirusowe są takie same z obu perspektyw.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z pWZW-C zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4 bez marskości wątroby lub z ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby. Tak zdefiniowana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w ramach projektu programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Kompilując powyższe dane sprzedażowe, informacje odnośnie dawkowania, długości trwania terapii poszczególnymi lekami oraz rozkładu pacjentów ze względu na genotyp oszacowano liczbę pacjentów z WZW typu C z genotypem 1 lub 4 w roku 2016 w Polsce, którzy w ciągu roku poddawani są terapii przeciwwirusowej. Założono, że w kolejnych latach analizy liczba ta nie ulegnie zmianie.

W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego, włączani są do terapii równomiernie na początku każdego cyklu. Długość jednego cyklu w analizie przyjęto jako 4 tygodnie. Po zakończeniu leczenia poszczególnymi preparatami uwzględniono dodatkowo czas 12 tygodniowego oczekiwania na odpowiedź SVR, po którym sprawdzane jest, czy prowadzona terapia zakończyła się sukcesem, zdefiniowanym jako uzyskanie SVR12 (niewykrywalne HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia terapii). W analizie BIA przyjęto 12-tygodniowy czas oczekiwania na odpowiedź SVR, ze względu na zapisy projektu programu lekowego mówiące o wykonaniu ostatniego oznaczenia wskaźnika PCR RNA (HCV RNA) po takim czasie od zakończenia terapii. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu wykonywania ostatniego oznaczenia HCV RNA zgodnie z obowiązującym programem lekowym, tj. po

24 tygodniach od zakończenia leczenia. Ponadto w analizie przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, nie nastąpi nawrót choroby.

W analizie przyjęto założenie, że nie będą stosowane terapie trójlekowe TVR/BOC/SMV (w skojarzeniu z interferonami i RBV) oraz dwulekowe terapie interferonowe. Powodem nieuwzględnienia powyższych terapii jest ich zdecydowanie niższa skuteczność w porównaniu do terapii bezinterferonowych. Stosowanie interferonów uwzględniono tylko w schemacie SOF+RBV±PegIFN α . Przyjęte założenie znajduje odzwierciedlenie w aktualnej sytuacji tych leków na rynku – od momentu wprowadzenia terapii bezinterferonowych sprzedaż TVR/BOC/SMV jest znikoma.

Udział leków stosowanych w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe NFZ. W scenariuszu nowym przyjęto stopniowy wzrost rozpowszechnienia GZR/EBR przy założeniu, że pod koniec drugiego roku analizy GZR/EBR będzie stosowany przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej. Dodatkowo założono, że GZR/EBR zastępować będzie aktualnie dostępne preparaty równomiernie do ich udziałów. Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie polskich badań obserwacyjnych i epidemiologicznych. Dane dotyczące efektywności oraz czasów trwania terapii pochodzą z przeprowadzonej równoległe analizy ekonomicznej [5] zaś w przypadku preparatów nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej wykorzystano informacje zawarte w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

W programie lekowym nie opisano możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku przerwania czy zakończenia niepowodzeniem leczenia. Zgodnie z zapisami charakterystyk produktu leczniczego, stosowanych w ramach programu lekowego, nie wykazano skuteczności poszczególnych produktów u pacjentów leczonych lekami z tej samej grupy (inhibitory NS3/4A lub NS5A) oraz oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy takimi grupami leków. W związku z powyższym przypuszczalnie pacjenci mogą być leczeni w programie tylko raz. Co więcej, zważywszy na bardzo wysoką skuteczność stosowanych leków (82–100%) liczba pacjentów po niepowodzeniu leczenia przeciwvirusowego z zastosowaniem terapii bezinterferonowych jest niewielka. Z uwagi na to w analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwvirusowe tylko raz, zaś wybór stosowanego leku jest zgodny z przyjętym rozpowszechnieniem. Należy podkreślić, że brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet, gdyż wprowadzana terapia charakteryzuje się porównywalną skutecznością z interwencjami już stosowanymi więc porównywalna liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym uzyska SVR12. Ponadto, w związku z brakiem danych dotyczących leczenia pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii terapii, nie ma możliwości określenia w jakich ewentualnie sekwencjach poszczególne leki są stosowane. W związku z powyższym, w przypadku uwzględniania w analizie kolejnej linii terapii konieczne byłoby w jej przypadku przyjęcie uśrednionego kosztu, którego różnicowanie pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym analizy byłoby nieuzasadnione.

Populację pacjentów uwzględnionych w analizie, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym stanowią pacjenci, u których w danym roku stosowane jest leczenie przeciwvirusowe. We wcześniejszych latach, gdy dostępne były jedynie terapie wymagające stosowania interferonów istniała

grupa pacjentów, którzy nie mogli być leczeni przeciwwirusowo ze względu na brak dostępu do odpowiedniej terapii (przeciwwskazania do stosowania IFN). Ponadto u części pacjentów z WZW-C dostępne wcześniej terapie niższej generacji okazały się być nieskuteczne. Wprowadzenie w 2015 roku programu lekowego z zastosowaniem terapii bezinterferonowych było między innymi odpowiedzią na zapotrzebowanie tych grupy pacjentów, które najprawdopodobniej tuż po wprowadzeniu programu rozpoczęły leczenie. Nie wiadomo, czy wszyscy pacjenci z przeciwwskazaniami i po niepowodzeniu stosowania interferonów podjęli leczenie, jednak biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo dostępnych aktualnie terapii bezinterferonowych można przypuszczać, że tak. Najpewniej między innymi z tego powodu, w ostatnim roku nastąpił znaczący wzrost liczby pacjentów z WZWC objętych leczeniem przeciwwirusowym. Jednocześnie zaobserwowany wzrost liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo może być spowodowany lepszą diagnostyką oraz większą skłonnością do podejmowania leczenia wśród pacjentów, w związku z brakiem konieczności stosowania uciążliwej terapii opartej na interferonach.

Punktem wyjścia w niniejszej analizie jest oszacowanie liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo na podstawie danych sprzedażowych NFZ. W konsekwencji obliczenia analizy przeprowadzono przy uwzględnieniu tzw. pacjentolat terapii. Z uwagi na to, iż terapia jednego pacjenta może rozkładać się na dwa lata kalendarzowe, faktyczna liczba pacjentów leczonych w danym roku może być wyższa od uwzględnionej w analizie. Niemniej jednak analiza finansowa ma na celu porównanie kosztów pomiędzy dwoma scenariuszami i najlepszym źródłem danych w tym celu są dane o faktycznej sprzedaży analizowanych leków. W związku z ograniczonym okresem obowiązywania programu lekowego umożliwiającemu stosowanie przez pacjentów terapii bezinterferonowej, utrudnione jest prognozowanie wielkości sprzedaży ocenianych interwencji na kolejne lata analizy. Analizując historyczne dane sprzedażowe z poprzednich lat należy spodziewać się stabilizacji liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo na określonym poziomie, przy czym jednoznaczne określenie docelowego poziomu na podstawie aktualnie dostępnych danych nie jest możliwe. Z uwagi na powyższe ograniczenia w niniejszej analizie założono, iż stabilizacja nastąpi od pierwszego roku analizy. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz minimalny i maksymalny dla liczby pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo.

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki przeciwwirusowe,
- diagnostyka i monitorowanie terapii,
- koszty działań niepożądanych,
- koszty stanu zdrowia.

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 9.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z pWZW-C w Polsce	Dane epidemiologiczne, dane sprzedażowe NFZ	[4, 6–9]
	Rozkład genotypów w populacji pacjentów z pWZW-C	Flisiak 2016, dane sprzedażowe terapii bezinterferonowych	[4, 10]
	Poziom włókienia wątroby w populacji pacjentów z pWZW-C	Flisiak 2016	[11]
Rozpowszechnienie	Udział poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym	Dane sprzedażowe NFZ	[4]
	Odsetek pacjentów stosujących GZR/EBR w scenariuszu nowym	Założenie	Rozdz. 2.6.2
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii	ChPL	[12–16]
	Dawkowanie		
	Skuteczność terapii	Analiza kliniczna, ChPL	[2, 12–14]
Koszty	Koszt preparatu Zepatier®	Dane otrzymane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych leków	Obwieszczeniem MZ, komunikaty DGL	[3, 4]
	Koszty działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna (koszty poszczególnych działań niepożądanych oraz częstość ich występowania w zależności od stosowanej interwencji)	[5]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ	[17]
	Koszty stanu zdrowia	Analiza ekonomiczna (koszty stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi SVR i marskości wątroby: Kaczor 2012, Orlewska 2003, Simon 2006) skompilowano ze skutecznością poszczególnych terapii	[5, 18–22]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy dla grazoprewiru/elbaswiru jako pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1 lub 4.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych dotyczących wielkości sprzedaży terapii bezinterferonowych, czasu trwania terapii, schematów dawkowania leków przeciwwirusowych oraz rozkładu pacjentów ze względu na genotypy oszacowano liczebność populacji docelowej.
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 lipca 2017 roku.
4. W oparciu o zapisy aktualnego programu lekowego oraz dane sprzedażowe dotyczące zużycia przeciwwirusowych leków bezinterferonowych określono rozpowszechnienie dostępnych interwencji w scenariuszu istniejącym.
5. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie terapią GZR/EBR±RBV w scenariuszu nowym.
6. Określono schematy leczenia poszczególnymi interwencjami (czas trwania terapii, dawkowanie), koszty terapii, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zwłóknienia wątroby.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania terapii GZR/EBR±RBV ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu GZR/EBR±RBV ze środków publicznych.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [23], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki przeciwwirusowe są takie same z obu perspektyw. Do współpłacenie pacjentów za leki dochodzi w przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz leczenia działań niepożądanych.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że grazoprewir/elbaswir będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [24] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [25], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Wybór dłuższego 3–letniego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką problemu zdrowotnego oraz faktem, iż znaczna część kosztów związana z leczeniem generowana jest w dłuższym okresie czasu.

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Produkt leczniczy Zepatier® wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1 lub 4. [15]

Definicja populacji docelowej – dorośli pacjenci z pWZW-C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa – pokrywa się z definicją populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana. W związku powyższym, szczegóły dotyczące oszacowania liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana przedstawiono w kolejnym rozdziale.

2.5.2. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z pWZW-C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną wyrównaną marskością wątroby.

W celu określenia liczebności populacji docelowej rozważono dwa podejścia: epidemiologiczne oraz sprzedażowe. W pierwszym z nich wykorzystano głównie dane z polskich rejestrów epidemiologicznych (PZH [26], GIS [27]). Przeanalizowano także dane raportowane przez NFZ (Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia sprawozdania z wykonania plany finansowego NFZ za lata 2013–2015 [28–31], umowy zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok [4]) oraz odnalezione badania dotyczące chorobowości pWZW-C w Polsce [6–9]. W drugim oszacowaniu liczbę leczonych pacjentów w Polsce z WZW typu C wyznaczono kompilując dostępne dane sprzedażowe wraz z danymi dotyczącymi czasu trwania terapii i charakterystyki pacjentów chorych na pWZW-C (rozkład genotypów i włókienia wątroby).

2.5.2.1. Oszacowania epidemiologiczne

2.5.2.1.1. Zapadalność

Dynamikę występowania pWZW-C w Polsce określono na podstawie danych dotyczących zapadalności na pWZW-C odnalezionych w ramach przeprowadzonego niesystematycznego przeszukania. Danych poszukiwano na stronach Głównego Urzędu Statystycznego, Głównego Inspektoratu Sanitarnego, Państwowego Zakładu Higieny oraz Instytutu Ochrony Zdrowia (szczegółowy opis analizowanych źródeł danych przedstawiono w aneksie A.3). Dodatkowo dokonano przeszukania publikacji z czasopisma Przegląd Epidemiologiczny. Szukano najbardziej aktualnych danych.

Spośród wymienionych źródeł danych w dwóch raportowane były dane gromadzone i przetwarzane przez odpowiednią jednostkę:

- meldunki PZH [26] – na podstawie zachorowań rejestrowanych w systemie nadzoru epidemiologicznego, publikowane meldunki tworzone są we współpracy z GIS;
- raport GIS [27] – na podstawie informacji przesłanych przez państwowe, wojewódzkie, powiatowe i graniczne inspektoraty sanitarne.

Pozostałe odnalezione dane to wtórne źródła informacji bazujące na informacjach raportowanych w dwóch powyższych rejestrach:

- raport „HCV w Polsce” publikowany na stronie Instytutu Ochrony Zdrowia przedstawia dane zaczerpnięte m.in. z raportu GIS, PZH oraz publikacji dotyczących badań nad WZW-C (Flisiak 2011 [8], Godzik 2012 [32]). W raporcie przedstawiono liczbę nowo zgłoszonych przypadków WZW-C w latach 2005–2013. Należy zwrócić uwagę, że od czasu opublikowania raportu dla niektórych z wykorzystanych tam źródeł informacji pojawiły się bardziej aktualne dane,
- raport wydany przez GUS „Zdrowie i ochrona zdrowia” [33] dotyczący stanu zdrowia w Polsce ogólnie, w którym dane na temat liczby zachorowań na WZW-C przedstawiono pobieżnie;
- artykuł publikowany w Przeglądzie Epidemiologicznym „Hepatitis C in Poland in 2013” (Parda 2015 [34]) w którym starano się ocenić sytuację epidemiologiczną WZW-C w Polsce w ciągu ostatnich lat. W publikacji przedstawiono dane na temat nowych przypadków WZW-C w poszczególnych województwach w latach 2007-2011 (mediana), 2012, oraz 2013;
- prezentacja „Wirusowe zapalenie wątroby – sytuacja epidemiologiczna” (Piaskowska 2015 [35]). opisująca sytuację epidemiologiczną WZW typów A, B i C w województwie łódzkim, oraz w całej Polsce. Dla każdego typu określono grupy ryzyka oraz występowanie choroby, liczbę nowo zgłoszonych przypadków w latach 2010-2014 oraz dla pierwszego półrocza roku 2015.

W tabeli poniżej przedstawiono dane zebrane z odnalezionych źródeł (Tabela 10). W przypadku meldunków PZH zebrano dane z raportu wstępnego dla roku 2015. Do roku 2005 zgłaszano wyłącznie przypadki objawowe, od roku 2006 zaczęto rejestrować wszystkie nowo wykryte przypadki zakażenia WZW-C (niezależnie od obecności objawów klinicznych). W 2009 roku wprowadzono nową definicję kwalifikacji zgłoszeń WZW-C – rejestrowane są zarówno przypadki objawowe, jak i bezobjawowe, ale z uściślonymi kryteriami laboratoryjnymi (konieczność potwierdzenia testów przesiewowych w kierunku wykrycia swoistych przeciwciał przeciw HCV lub wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowicy krwi). W 2014 roku zaktualizowano definicję z roku 2009 poprzez wprowadzenie dodatkowego kryterium laboratoryjnego (wykrycie antygenu rdzeniowego HCV). We wstępnym raporcie dla roku 2015 przedstawiono jedynie wielkości z lat 2014 i 2015 dla definicji z 2014 roku, w celu porównania liczby przypadków między definicjami zebrano dodatkowo dane z raportu z roku 2014 w którym przedstawiono także liczbę przypadków dla definicji z 2005 roku. Spośród raportów GIS przedstawiono poniżej dane z ostatniego raportu wydanego 31 grudnia 2015 roku, w którym znajdują się informacje na temat zgłoszonych przypadków WZW-C w latach 2009–2015.

Tabela 10.
Liczba zgłoszonych przypadków WZW typu C w Polsce w poszczególnych latach.

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH ^e	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015	Raport GUS
2005	-	-	-	2993	-	-
2006	-	-	-	3025	-	-
2007	-	-	-	2811	2338 ^a	--
2008	-	-	-	2393		-

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH ^e	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015	Raport GUS
2009	-	1939	-	1969		-
2010	-	2111	2169	2178		2,2 tys
2011	-	2338	2189	2189		2,2 tys
2012	-	2360	2265	2265	2359	2,3 tys
2013	2671 ^b /2644 ^d	2706	2641	2632	2705 ^b /2641 ^c	2,6 tys
2014	3040 ^b /3551 ^d	3551	3553	-	-	3,5 tys
2015	4284 ^d	4284	1944 - I połowa	-	-	-
2016	3921 – dane z końca listopada	-	-	-	-	-

a) mediana dla lat 2007-2011

Zgłaszane w bazie przypadki WZW-C klasyfikowane są w oparciu o trzy definicje:

b) definicja z roku 2005 (przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone obecnością przeciwciał anti-HCV)

c) definicja z roku 2009 (przypadki potwierdzone laboratoryjnie (wykrycie HCV RNA w surowicy krwi, wykazanie obecności przeciwciał anti-HCV – wynik podwójnie pozytywny))

d) definicja z roku 2014 (aktualizacja definicji z roku 2009, dodatkowo kryterium laboratoryjne tj. wykrycie antygenu rdzeniowego HCV)

e) dane z raportów PZH pochodzą z okresu od 2013 do sierpnia 2016 roku

Dane raportowane w publikacjach źródłowych (PZH oraz GIS) są zasadniczo zbieżne. Różnice pomiędzy nimi mogą wynikać z przyjętej definicji dla rozpoznania przypadku choroby. Konsekwencją różnic w tych dwóch raportach są różnice w pozostałych publikacjach.

W latach 2009–2012 liczba nowo wykrywanych przypadków WZW-C była stabilna, natomiast od roku 2013 można zauważyć jej znaczny wzrost, który może być spowodowany działalnością PZH w kierunku zwiększenia świadomości populacji Polski na temat WZW-C oraz wprowadzeniem do refundacji nowych bezinterferonowych terapii. Istotna dla określenia liczby nowo rozpoznanych przypadków jest częsta zmiana definicji, na podstawie której określane jest czy dana osoba choruje na WZW-C, czy też nie.

W 2015 odnotowano najwyższą jak dotąd wartość zapadalności wynoszącą 4284 przypadki zachorowań na WZW-C. Co więcej liczba ta nadal rośnie, w okresie od stycznia do listopada 2016 roku odnotowano 3921 nowych przypadków co stanowi około 4% wzrost w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku.

Powyższe dane wskazują liczbę pacjentów, u których rocznie rozpoznaje się chorobę, nie odnaleziono jednak danych (w postaci badań czy rejestrów) pozwalających na określenie liczby lub odsetka chorych objętych leczeniem, spośród zdiagnozowanych pacjentów. Mając na uwadze fakt, że WZW-C jest chorobą zakaźną i pacjenci nieleczeni są potencjalnym źródłem zakażenia dla innych, można przypuszczać że większość pacjentów, u których rozpoznaje się chorobę jest leczona. Dostęp do bezpiecznych terapii bezinterferonowych o bardzo wysokiej skuteczności z pewnością ma także znaczenie w podejmowaniu decyzji przez pacjentów o rozpoczęciu terapii. Należy jednak pamiętać, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego ograniczają dostęp do terapii, w szczególności leczenie możliwe jest tylko dla pacjentów z przewlekłą postacią choroby, zaś raporty epidemiologiczne nie

uwzględniają podziału na postać ostrą i przewlekłą WZW-C. W celu wyznaczenia liczby pacjentów z WZW-C, którzy rzeczywiście podejmą leczenie przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet w celu określenia odsetka osób, u których po rozpoznaniu zakażenia WZW-C dojdzie do jego rozwoju i przejścia w postać przewlekłą. Zgodnie z odnalezionymi danymi, w pierwszym ostrym etapie zakażenia wirusem u 20–30% chorych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa. Zatem u ok. 70–80% spośród wszystkich zakażonych dochodzi do rozwoju przetrwałego zakażenia HCV, przy czym u chorych zakażonych przewlekłe samoistna eliminacja wirusa występuje bardzo rzadko, ok. 0,02% zakażonych rocznie. [2, 36] Z uwagi na fakt, iż w Polsce stopień wykrywalności HCV jest niski (jedynie ok 15% [2]) można przypuszczać, że zgłaszane przypadki dotyczą już choroby przewlekłej. Dlatego w dalszych obliczeniach, przyjęto, że 80% spośród wszystkich rozpoznań dotyczy pacjentów z przewlekłą postacią choroby.

Finalnie liczbę pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię przeciwwirusową oszacowano w następujących krokach:

- przyjęto, że w kolejnych latach wykrywalność WZW-C utrzymywac się będzie na poziomie z roku 2016 (tj. 4277 nowych przypadków rocznie, wartość z okresu styczeń–listopad przeskalowana na cały rok),
- przyjęto, że 80% osób spośród tych, u których rozpoznano chorobę rozpocznie leczenie przeciwwirusowe
- uwzględniono udział pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4 (90,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2),

Podsumowanie liczby pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię przeciwwirusową przedstawiono poniższej (Tabela 11). Warto podkreślić, że wyznaczona liczba pacjentów może być niedoszacowana. Po pierwsze dlatego, że szacowania opierają się na nowo zgłaszanych przypadkach, zaś leczeni w danym roku mogą być także pacjenci, u których chorobę rozpoznano w latach wcześniejszych i albo jeszcze nie rozpoczęli terapii albo w danym roku kontynuują terapię przeciwwirusową. Po drugie, jak wskazują analizowane dane, wykrywalność WZW-C w ostatnich latach wzrosła. Nie wiadomo jednak czy wzrost jest chwilowy, spowodowany prowadzonymi kampaniami społecznymi mającymi na celu uświadomić Polakom skalę zagrożenia związanego z zakażeniem WZW-C, czy też jest to trend wzrostowy który będzie się utrzymywać w kolejnych latach. W obliczeniach analizy przyjęto, że liczba rozpoznań w kolejnych latach będzie stała, jednak w rzeczywistości może być z każdym rokiem większa, przy czym dostępne dane nie pozwalają na oszacowanie ewentualnego wzrostu.

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Odsetek	2017	2018	2019
Liczba rozpoznań WZW-C	-	4 277	4 277	4 277
Pacjenci z pWZW-C	80%	3 422	3 422	3 422

Parametr	Odsetek	2017	2018	2019
Populacja docelowa	90,5%	3 098	3 098	3 098

2.5.2.1.2. Chorobowość, liczba pacjentów leczonych przeciwwirusowo

Dane dotyczące chorobowości WZW-C w Polsce zaczerpnięto z raportów NFZ nt. liczby świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych (Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia sprawozdania z wykonania plany finansowego NFZ za lata 2013–2015 [28–30]) oraz z odnalezionych niesystematycznie publikacji [6–9].

Zgodnie z badaniem epidemiologicznym zrealizowanym przez Polską Grupę Ekspertów HCV, liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce szacowana jest na poziomie 230 tys. pacjentów (liczba osób z HCV RNA) [8]. Wspomnianym badaniem objęto 18 tys. osób. Charakterystyka populacji włączonej do badania była zbliżona do populacji ogólnej. Jednakże analiza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego danych epidemiologicznych o HCV w Polsce przez Zakład Epidemiologii PZH wskazuje, że oszacowania Polskiej Grupy Ekspertów są w znacznej mierze niepewne [9]. Zgodnie ze wspomnianym przeglądem rzeczywista chorobowość HCV w Polsce w populacji ogólnej nie jest znana, a ekstrapolacja wyników rozpowszechnienia HCV z przeprowadzonych dotychczas badań na populację ogólną prowadzi do błędnych oszacowań (zależnie od przyjętej metodyki zawyżonych lub zaniżonych) [9].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w latach 2013–2016 w ramach projektu „Zapobieganie Zakarzeniom HCV” (~23 000 pacjentów) wykazały, iż obecność przeciwciał anti-HCV, będących dowodem immunogennego kontaktu z wirusem w przeszłości, stwierdzono u 1,1% osób badanych co odpowiada około 347 000 dorosłych Polaków. Z kolei aktywne zakażenie, determinowane obecnością HCV RNA we krwi, potwierdzono u 0,5% ogółu badanych. Szacuje się więc, iż około 158 000 osób w Polsce zakażonych jest HCV. [1]

Istotnym ograniczeniem oszacowań epidemiologicznych jest często bezobjawowy przebieg zakażenia HCV oraz fakt, że liczba wykrytych dotychczas przypadków jest raportowana dopiero od 2006 roku. Szacunki Koalicji Hepatologicznej wskazują, że dotychczas zdiagnozowano ok. 50–55 tys. przypadków HCV [6, 7]. Uwzględniając osoby, u których zakażenie zdiagnozowane zostało przed wprowadzeniem wymogu raportowania wykrywalności zakażeń (przed 2006 rokiem), szacuje się, że liczba rozpoznanych przypadków sięga ok. 100 tys. osób (szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [9]). Dokumenty PZH wskazują jednocześnie, że obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych ok. 30 tys. osób z aktywnym WZW typu C (por. Tabela 10), a więc wymagających leczenia przeciwwirusowego.

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (Uchwały Rady NFZ [28–30]), w 2013 roku do programu zakwalifikowano 7 111 osób, w 2014 – 7 092 osób, zaś w roku 2015 – 5 440 osoby leczone były w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” oraz 2 476 osoby

leczone były w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” (Tabela 12).

Tabela 12.
Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C

Rok	Liczba pacjentów		Źródło danych
	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”	„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapia bezinterferonową”	
2013	7 111	-	Dane dotyczące liczby świadczeń realizowanych w programach lekowych [28–30]
2014	7 092	-	
2015	5 440	2 476	

Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej liczby pacjentów nie koniecznie odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych przeciwwirusowo – omawiane wartości uzyskano po zsumowaniu liczby pacjentów u których realizowane były świadczenia w różnych komórkach organizacyjnych (m.in. poradnia hepatologiczna, poradnia chorób zakaźnych, poradnia transplantologiczna) zatem możliwe jest, że dany pacjent który leczony był w różnych komórkach policzony został kilkakrotnie. Co więcej w analizowanym okresie nastąpiły zmiany w formie finansowania terapii przeciwwirusowych (wprowadzenie nowego programu lekowego umożliwiającego leczenie pacjentów z pWZW-C terapiami bezinterferonowymi w lipcu 2015 roku). Możliwe jest, że w wyniku tych zmian pacjenci kwalifikowani byli do obu programów w danym roku co powoduje ich dwukrotne naliczanie. Można jednak przyjąć, że jest to maksymalne oszacowanie liczby pacjentów z pWZW-C otrzymujących terapię przeciwwirusową.

Od 2016 roku zmieniono formę raportowania liczby rozliczonych jednostek i liczby osób objętych programem – zrezygnowano z podziału na komórki organizacyjne, zaś przedstawione wartości przypisywane są do stosowanych w ramach danego programu lekowego substancji. Zgodnie ze sprawozdaniem za II kwartał 2016 roku w ramach programu lekowego B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” leczonych było 3798 pacjentów (Tabela 13). Jest to liczba pacjentów, którzy w pierwszej połowie 2016 roku dostali przynajmniej jedną dawkę leku. W szczególności w tej liczbie pacjentów uwzględnione zostały osoby, które rozpoczęły leczenie w roku 2015 i 2016 w roku kontynuowali terapię. W związku z tym, wnioskowanie na podstawie opisywanej liczby pacjentów ze sprawozdania NFZ na temat łącznej liczby pacjentów leczonych w całym 2016 roku wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Przede wszystkim tak raportowana liczba pacjentów nie daje informacji o czasie leczenia danego pacjenta, jaki przypada na dany rok kalendarzowy.

W przypadku programu lekowego B.2. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” można stwierdzić, że leczonych było maksymalnie 1304 pacjentów – tylu pacjentów stosowało interferony, pacjenci leczeni z wykorzystaniem BOC/TVR/SMV stosują te terapie w skojarzeniu z interferonami. Należy zauważyć, że 408 osób stosowało terapię trójlekową (BOC/TVR/SMV oraz SOF

+ RBV + IFN) co oznacza, że około 900 osób stosowało tylko terapie dwulekowe z zastosowaniem interferonów. Są to najpewniej pacjenci, którzy terapię rozpoczęli jeszcze w 2015 roku i ze względu na czas trwania terapii (nawet 72 tygodnie) leczeni byli w 2016 roku. Przepuszczalnie w kolejnych latach liczba pacjentów stosujących tylko interferony będzie znikoma.

Tabela 13.
Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C w I połowie 2016 roku

Program lekowy	Substancja czynna	Liczba pacjentów
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”	INTERFERONUM ALFA	11
	PEGINTERFERONUM ALFA-2A	1154
	PEGINTERFERONUM ALFA-2B	139
	RIBAVIRINUM	587
	BOCEPREVIRUM	34
	TELAPREVIRUM	4
	SYMEPREVIRUM	96
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapia bezinterferonową”	DASABUVIRUM	2426
	OMBITASVIRUM, PARITAPREVIRUM, RITONAVIRUM	2543
	DAKLATASVIRUM	112
	LEDIPASVIRUM, SOFOSBUVIR	869
	SOFOSBUVIRUM	274
Razem		3798 ^a

a) do łącznej liczby pacjentów nie wliczono tych stosujących dasabuwir, są oni liczeni w OMB/PAR/RIT

Omawiane powyżej wartości dotyczące liczby pacjentów w programach lekowych obejmują pacjentów o dowolnym genotypie, natomiast do terapii grazoprewirem/elbaswirem kwalifikować będą się jedynie pacjenci o genotypie 1 lub 4. Po uwzględnieniu udziału pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4 (90,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2) szacowana liczba pacjentów z populacji docelowej może wynosić około 7,3 tys. osób.

Tabela 14.
Epidemiologia WZW-C

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce	230 tys.	Flisiak 2011 [8]
Liczba dotychczas rozpoznanych przypadków	ok. 100 tys.	Szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [9]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW typu C	ok. 30 tys.	PZH [37]
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C	ok. 7,9 tys. (wszyscy pacjenci) ok. 7,2 tys. (GT1 lub GT4)	Uchwały Rady NFZ [28–30]

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C	3798 (terapię bezinterferonową w I półroczu 2016 roku) 3559 (GT1 lub GT4)	Uchwały Rady NFZ [31]

Dane dotyczące chorobowości i liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C, ze względu na ich ograniczenia, nie zostały wykorzystane do wyznaczenia liczebności populacji docelowej a przedstawione zostały wyłącznie w celach poglądowych.

2.5.2.1.3. Kontrakty NFZ

Na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok określono łączną kwotę kontraktów związaną z leczeniem pacjentów w programie lekowym „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. [4] Sumaryczna kwota umów przypadająca na leki w programie B.71. wynosi 425 933 370 zł (Tabela 15) i jest to łączna wartość umów obejmująca wszystkie leki stosowane w programie. W celu oszacowania wartości umów przypadających na poszczególne preparaty wykorzystano informacje raportowane w komunikacie DGL dotyczące wielkości kwoty refundacji jednostkowych leków w programach lekowych (dane z okresu wrzesień 2015 – sierpień 2016 [4]) – przyjęto, że udział wartości umów poszczególnych substancji jest równy udziałowi odpowiednich kwot refundacji. Wykorzystując oszacowane średnie koszty umów zawartych w 2016 roku na poszczególne substancje oraz średnie koszty terapii odpowiednimi lekami oszacowano liczbę pacjentów z pWZW-C, która w roku 2016 może być leczona przeciwwirusowo. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku

Substancja czynna	Sumaryczna wartość kontraktów na leki w programie lekowym w 2016 roku	Kwota refundacji substancji (wrzesień 2015 - sierpień 2016)	Udział wartości refundacji poszczególnych substancji	Szacowana wartość kontraktów w 2016 roku	Średni koszt terapii ^a	Liczba pacjentów
SOF	425 933 370 zł	21 310 179 zł	6,5%	27 518 673 zł	50 587,81 zł	544
DCV+ASV		5 262 141 zł	1,6%	6 795 210 zł	46 499,15 zł	146
DAS		18 105 076 zł	5,5%	23 379 798 zł	4 649,73 zł	5 028
OMB/PAR/RIT		218 578 502 zł	66,3%	282 259 023 zł	54 534,55 zł	5 176
SOF/LDV		66 582 549 zł	20,2%	85 980 666 zł	58 235,11 zł	1 476
Razem		-	-	-	-	7 342^b

a) średni koszt terapii wyznaczono w oparciu o tygodniowy koszt terapii (Tabela 51) oraz średni czas trwania terapii (Tabela 46), przy czym w przypadku terapii OMB/PAR/RIT wyznaczono średni czas trwania terapii niezależnie od genotypu i stopnia włóknienia wątroby

b) łączna liczba pacjentów wyznaczona została jako suma pacjentów stosujących SOF, DCV+ASV, SOF/LDV i OMB/PAR/RIT; pacjenci stosujący DAS wliczeni są w pacjentów stosujących OMB/PAR/RIT

Uzyskane wyniki wskazują, że w roku 2016 terapię przeciwwirusową może podjąć 7342 pacjentów z pWZW-C. Powyższa wartość obejmuje pacjentów o dowolnym genotypie, natomiast do terapii grazoprewirem/elbaswirem kwalifikować będą się jedynie pacjenci o genotypie 1 lub 4. Po uwzględnieniu udziału pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4 (90,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2) szacowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 6 648 osoby.

2.5.2.2. Oszacowania sprzedażowe

Ze względu na formę finansowania leczenia pacjentów z pWZW-C w Polsce (w ramach dwóch programów lekowych) liczebności populacji pacjentów zakażonych wirusem HCV przy uwzględnieniu danych sprzedażowych NFZ przeprowadzono na dwa sposoby:

- wykorzystując wyłącznie dane odnośnie sprzedaży interferonów z okresu przed wprowadzeniem terapii bezinterferonowych. Otrzymałą liczbę pacjentów powiększono o pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej. Dodatkowo uwzględniono fakt, że PegIFN α -2a stosowany jest również w leczeniu WZW typu B.
- wykorzystując dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w programie B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”

2.5.2.2.1. Oszacowania na podstawie danych odnośnie sprzedaży interferonów

W analizie wykorzystano dane sprzedażowe NFZ z okresu lipiec 2012 – lipiec 2015 [4]. Przed lipcem 2012 roku publikowane były dane dotyczące wartości wykonanych świadczeń w podziale na poszczególne substancje, bez podziału na poszczególne preparaty. Dopiero od lipca 2012 roku dostępne są szczegółowe informacje dotyczące wielkości refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań refundowanych preparatów. Z kolei w lipcu 2015 roku wprowadzono nowy program lekowy B.71. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” co spowodowało istotną zmianę w sprzedaży interferonów na rzecz nowych leków.

W celu oszacowania populacji chorych na pWZW-C przyjęto założenie, że gdyby nie wprowadzono programu lekowego B.71 sprzedaż interferonów utrzymywałaby się na stałym poziomie tak jak w latach 2012–2014. Danych z okresu styczeń – lipiec 2015 (kiedy obowiązywał jeszcze tylko jeden program lekowy dla HCV) nie wykorzystano gdyż odnoszą się tylko do połowy roku, co więcej, odpowiednio przeskalowane na cały rok są niższe niż w roku wcześniejszym (zwłaszcza w przypadku PegIFN α -2b), co może świadczyć o tym, że część pacjentów nie kontynuowała lub nie podejmowała leczenia w programie B.2 w 2015 roku oczekując na finansowanie terapii bezinterferonowej. Wykorzystane dane zestawiono w tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczba sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych NFZ

Substancja	II połowa 2012	2012 ^a	2013	2014	I połowa 2015	2015 ^b
PegIFN α -2a	55 521	111 042	123 970	125 184	60 829	121 657

Substancja	II połowa 2012	2012 ^a	2013	2014	I połowa 2015	2015 ^b
PegIFNα-2b	19 676	39 353	34 417	32 919	11 602	23 204

a) obliczenia własne, założono, że cała sprzedaż w 2012 roku będzie dwukrotnością sprzedaży w okresie lipiec – grudzień 2012

b) obliczenia własne, założono, że cała sprzedaż w 2015 roku będzie dwukrotnością sprzedaży w okresie styczeń - lipiec 2015

Na podstawie zawartości opakowania każdego z preparatów zawierających PegIFNα-2a oraz PegIFNα-2b liczbę sprzedanych opakowań (Tabela 17) przeliczono na liczbę sprzedanych mcg (Tabela 18).

Tabela 17.
Średnia dawka PegIFN na podstawie zawartości opakowania oraz liczby sprzedanych opakowań

Substancja	Nazwa leku	Dawka	Zawartość opakowania	mcg w opakowaniu	liczba sprzedanych opakowań (lipiec 2012 - czerwiec 2015)	średnia dawka [mcg]
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys	135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	135	34 608	172
	Pegasys	180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	180	200 225	
	Pegasys	270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	135	22 707	
	Pegasys	360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	180	105 421	
	Pegasys	90 mcg/0,5ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	45	2 542	
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	50	5 442	102
	PegIntron	0,12 mg/0,5ml	1 zest.	120	20 176	
	PegIntron	0,08 mg/0,5ml	1 zest.	80	31 542	
	PegIntron	0,15 mg/0,5ml	1 zest.	150	14 487	
	PegIntron	0,1 mg/0,5ml	1 zest.	100	26 969	

Tabela 18.
Liczba sprzedanych mcg na podstawie danych sprzedażowych NFZ

Substancja	2012	2013	2014
PegIFNα-2a	19 258 223	21 394 951	21 503 333
PegIFNα-2b	4 073 176	3 519 564	3 360 303

PegIFNα-2a refundowany jest zarówno w leczeniu pWZW-C, jak i WZW B. W celu oszacowania jaka część ze sprzedaży PegIFNα-2a przypada na leczenie pWZW-C:

- przeanalizowano dane sprzedażowe, raportujące kwotę refundacji poszczególnych substancji stosowanych w ramach programu lekowego B.2 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C* tj. boceprewiru, interferonu alfa, interferonu alfa-2a, interferonu alfa-2b, peginterferonu alfa-2a, peginterferonu alfa-2b, ribawiryny, telaprewiru oraz symeprewiru (przy czym jeżeli substancja jest refundowana w ramach kilku programów lekowych, nie ma możliwości wyróżnienia jaka wartość przypada na dany program); oszacowaną wartość refundacji przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19.
Kwota refundacji na poszczególne substancje refundowane w ramach programu lekowego B.2. [w zł]

Substancja	2012	2013	2014
Boceprevirum	0	7 810 146	36 429 920
Interferonum alfa	1 486 257	2 730 373	2 329 590
Interferonum alfa-2a	1 205 147	2 912 227	2 896 862
Interferonum alfa-2b	551 128	1 651 934	1 636 181
Peginterferonum alfa-2a	43 473 113	96 103 579	95 166 609
Peginterferonum alfa-2b	12 035 360	20 755 722	19 967 486
Ribavirinum	2 997	6 830	3 154
Telaprevirum	0	30 131 436	59 319 471
Symeprevirum	0	0	0
Łącznie	58 754 002	162 102 247	217 749 272

- przeanalizowano dane dotyczące wartości kontraktów zawartych z NFZ przez oddziały wojewódzkie związane z prowadzeniem terapii w ramach programu lekowego B.2. (dane te są rzeczywistymi kwotami jakie zostały wydane na refundację w danym programie); uzyskane wartości przedstawiono w Tabeli 20,

Tabela 20.
Wysokość zawartych kontraktów w ramach programu lekowego B.2. [w zł]

Parametr	2012	2013	2014
Wysokość kontraktów	49 383 403,31	140 149 257,38	19 6643 135,93

- z uwagi na fakt, iż PegIFN α -2a jest jedyną substancją stosowaną zarówno w pWZW-C jak i WZW B założono, że różnica między danymi sprzedażowymi a wysokością kontraktów jest kwotą jaka została przeznaczona na refundację PegIFN α -2a w ramach leczenia WZW B (pominięto wydatki na rIFN α i IFN, które są refundowane w leczeniu pWZW-C, WZW B oraz chemioterapii, wydatki te stanowią niewielki odsetek całkowitych wydatków na leczenie pWZW-C i brak jest możliwości oddzielenia wydatków na chemioterapię od wydatków na program lekowy).

- oszacowano jaka część wydatków na PegIFN α -2a stanowią wydatki na leczenie WZW B (tj. iloraz oszacowanej różnicy a raportowanymi przez NFZ wydatkami na PegIFN α -2a).

Tabela 21.
Odsetek wydatków na PegIFN alfa-2a przypadający na leczenie WZW B

Parametr	2012	2013	2014
Wielkość refundacji substancji stosowanych w programie B.2. na podstawie danych sprzedażowych	58 754 001,80	162 102 246,83	217 749 271,87
Wysokość zawartych kontraktów	49 383 403,31	140 149 257,38	196 643 136 zł
Różnica	9 370 598,49	21 952 989,45	21 106 135,94
Wydatki na PegIFN alfa-2a	43 473 112,75	96 103 579,39	95 166 609
Odsetek wydatków na PegIFN alfa-2a przypadający na leczenie WZW B	22%	23%	22%

Uwzględniając powyższe odsetki oraz całkowitą liczbę sprzedanych mcg interferonów (Tabela 18) oszacowano liczbę sprzedanych mcg interferonów stosowanych tylko w terapii pWZW-C (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba sprzedanych mcg stosowanych w terapii pWZW-C

Substancja	2012	2013	2014
PegIFN α -2a	15 107 127	16 507 691	16 734 305
PegIFN α -2b	4 073 176	3 519 564	3 360 303

Na podstawie średniej dawki interferonów stosowanej w badanym okresie tj. 172 mcg w przypadku PegIFN α -2a oraz 102 mcg dla PegIFN α -2b (średnią dawkę policzono jako średnią zawartość opakowania ważoną liczbą sprzedanych opakowań) oszacowano liczbę zrefundowanych, tygodniowych terapii (Tabela 23). Na podstawie kryteriów programu lekowego B.2. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C* określono średni czas trwania leczenia peginterferonami w zależności od genotypu (Tabela 24). Należy zaznaczyć, że przyjęto uproszczone podejście i nie uwzględniono faktu, że od 2012 część pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 była leczona terapiami trójlekowymi z boceprewirem lub telaprewirem, co wiązało się ze skróceniem czasu terapii. Dostępne dane nie pozwalają jednak na rozdzielenie sprzedanych opakowań peginterferonów pomiędzy pacjentów leczonych terapiami dwu- i trójlekowymi. W konsekwencji przyjęto dane jak dla terapii dwulekowych. W rzeczywistości średni czas terapii pacjentów z wirusem o genotypie 1 był krótszy. Po skompilowaniu powyższych danych obliczono liczbę pacjentów z pWZW-C stosujących terapię interferonami w latach 2012–2014 (Tabela 25), przy czym liczba ta jest prawdopodobnie zaniżona ze względu na opisane wyżej przyjęcie zawyżonego średniego czasu terapii peginterferonami.

Tabela 23.
Liczba zrefundowanych tygodni terapii

Substancja	2012	2013	2014
PegIFN α -2a	87 830	95 972	97 290
PegIFN α -2b	39 824	34 411	32 854

Tabela 24.
Średni czas trwania leczenia interferonami w programie lekowym

Genotyp	Liczba tygodni leczenia wg PL		Rozkład genotypów ^a
	PegIFN α -2a	PegIFN α -2b	
GT1	48	48	87,73%
GT2	24	24	0,17%
GT3	24	24	9,23%
GT4	48	48	2,81%
GT5	48	48	0,01%
GT6	48	48	0,04%
Średni czas leczenia [w tyg]	45,74	45,74	-

a) por. rozdz. A.2.1

Tabela 25.
Liczba pacjentów na podstawie liczby zrefundowanych opakowań interferonów

Substancja	2012	2013	2014
PegIFN α -2a	1 920	2 098	2 127
PegIFN α -2b	871	752	718
Razem	2 791	2 850	2 845

Oszacowana liczba pacjentów odnosi się jedynie do pacjentów leczonych interferonami, natomiast nie uwzględnia chorych, którzy mają przeciwwskazania do terapii interferonami. W celu uzupełnienia powyższych oszacowań tak, aby przedstawiały liczbę wszystkich pacjentów z pWZW-C uwzględniono dodatkowo odsetek chorych, u których występują przeciwwskazania do stosowania terapii interferonami (3,6% chorych, na podstawie publikacji Papadopoulos 2013 lub 17,3% na podstawie publikacji Talal 2013, patrz rozdz. A.2.3).

Tabela 26.
Populacja pWZW-C

Parametr	2012	2013	2014	2012	2013	2014
	Papadopoulos 2013			Talal 2013		
Liczba chorych na pWZW-C na podstawie sprzedaży interferonów	2 791	2 850	2 845	2 791	2 850	2 845
Odsetek z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami		3,6%			17,3%	
Populacja pWZW-C	2 891	2 953	2 947	3 273	3 343	3 337

Powyższe obliczenia wskazują, że w latach 2012–2014 liczba pacjentów z pWZW-C była stabilna. Jest to zgodne z analizą danych o liczbie rozpoznań pWZW-C w tym okresie (porównaj Tabela 10). Przepuszczalnie, gdyby nie wprowadzono nowego programu lekowego z wykorzystaniem terapii bezinterferonowych liczba leczonych pacjentów z pWZW-C nie zmieniałaby się. W związku z powyższym w wariancie oszacowań na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży interferonów przyjęto założenie, że w latach 2017–2019 liczba pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo w Polsce będzie taka sama jak w roku 2014.

Tabela 27.
Populacja pWZW-C na podstawie danych dotyczących sprzedaży interferonów

Parametr	I rok	II rok	III rok
Populacja pWZW-C (Papadopoulos 2013)	2 947	2 947	2 947
Populacja pWZW-C (Talał 2013)	3 337	3 337	3 337

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z pWZW-C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV, zatem zgodnie z powyższymi szacunkami oraz przyjętym rozkładem genotypów (por. rozdz. A.2.1) liczebność populacji docelowej wynosi, w zależności od przyjętego odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów, 2668–3022 pacjentów rocznie (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – na podstawie programu lekowego B.2

Populacja	na podstawie Papadopoulos 2013	na podstawie Talał 2013
GT1	2 586	2 928
GT4	83	94
Razem	2 668	3 022

2.5.2.2.2. Oszacowania na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży terapii bezinterferonowych

Kolejną metodą oszacowania populacji docelowej jest wykorzystanie danych NFZ dotyczących sprzedaży leków refundowanych w ramach programu „B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” obowiązującego od lipca 2015 roku. W ramach tego programu refundowane są następujące substancje:

- OMB+PAR+RIT±DAS (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV),
- DCV (stosowany w skojarzeniu z asunaprewirem),
- SOF (w skojarzeniu z RBV i PegIFN α),
- SOF+LDV (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV)

W poniższej tabeli przedstawiono nazwy handlowe poszczególnych substancji wraz z ich charakterystyką (Tabela 29).

Tabela 29.
Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Liczba dziennych dawek	Opakowanie	Kod EAN
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	Viekirax	12,5+75+50 mg	28	56 tabl.	8054083006888
Dasabuvirum	Exviera	250 mg	28	56 tabl.	8054083006499
Daklatasvirum	Daklinza	60 mg	28	28 tabl. powł.	5909991184971
Ledipasvirum + Sofosbuvirum	Harvoni	90+400 mg	28	28 szt.	5391507141217
Sofosbuvirum	Sovaldi	400 mg	28	28 szt.	5391507140975

W celu oszacowania liczby pacjentów z WZW typu C w 2015 i 2016 roku przeanalizowano dane raportowane przez NFZ [4] dotyczące liczby sprzedanych opakowań nowych leków stosowanych w terapii bezinterferonowej. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków

Nazwa leku	X 2015	XI 2015	XII 2015	I 2016	II 2016	III 2016	IV 2016	V 2016	VI 2016	VII 2016	VIII 2016
Viekirax	332	1334	3615	726	869	851	908	1012	707	821	1047
Exviera	311	1281	3437	750	872	837	791	917	684	861	925
Daklinza	-	3	60	40	46	54	62	121	74	86	133
Harvoni	-	-	169	52	147	211	393	425	645	716	671
Sovaldi	-	-	52	22	51	78	119	112	199	327	306

Wykorzystując informacje o liczbie dziennych dawek w opakowaniu każdego z leków, liczbę zrefundowanych opakowań przeliczono na liczbę zrefundowanych dziennych dawek.

Tabela 31.
Liczba sprzedanych dziennych dawek

Nazwa leku	X 2015	XI 2015	XII 2015	I 2016	II 2016	III 2016	IV 2016	V 2016	VI 2016	VII 2016	VIII 2016
Viekirax	9 301	37 365	101 226	20 336	24 336	23 823	25 427	28 323	19 788	22994	29325
Exviera	8 710	35 864	96 249	20 994	24 407	23 439	22 146	25 664	19 158	24106	25892
Daklinza	0	84	1 692	1 108	1 288	1 512	1 736	3 388	2 072	2408	3724
Harvoni	0	0	4 732	1 459	4 115	5 919	10 990	11 890	18 049	20060	18783
Sovaldi	0	0	1 456	616	1 428	2 184	3 332	3 124	5 572	9153	8571

Analizując powyższe dane można zauważyć, że w początkowym okresie refundacji wartości bardzo różnią się w poszczególnych miesiącach. Można zaobserwować znaczący wzrost sprzedaży w grudniu i gwałtowny spadek w styczniu. Dlatego w dalszej analizie zdecydowano się wykorzystać tylko dane z okresu styczeń – sierpień 2016. Dane z tego okresu są stabilne, bądź wykazują tendencję wzrostową.

Na podstawie długości leczenia poszczególnymi substancjami określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktu leczniczego (patrz Tabela 46), przy uwzględnieniu rozkładu na genotypy (patrz Tabela 83) oraz stopnie zwłóknienia wątroby (patrz Tabela 86) oszacowano liczbę pacjentów leczonych danymi substancjami w ramach programu lekowego. Oszacowania dokonano w następujących krokach:

- Jako, że preparat Exviera stosowany jest u pacjentów z genotypem 1a oraz 1b zawsze w skojarzeniu z preparatem Viekirax, natomiast Viekirax bez skojarzenia z preparatem Exviera stosowany jest w leczeniu pacjentów z genotypem 4, założono, że różnica w liczbie sprzedanych dziennych dawek tych leków, stanowić będzie zużycie preparatu Viekirax w genotypie 4.
- Pozostałą liczbę sprzedanych dziennych dawek preparatu Viekirax (równą liczbie sprzedanych dziennych dawek preparatu Exviera) przypisano genotypowi 1.
- Sprzedaż preparatu Daklinza przypisana została genotypowi 1b.
- Sprzedaż preparatu Harvoni przypisana została genotypowi 1.
- Sprzedaż preparatu Sovaldi przypisana została genotypom 2-6, przy czym dokonano oszacowania wielkości sprzedaży dla poszczególnych genotypów. W tym celu wykorzystano dane epidemiologiczne dotyczące rozkładu na genotypy.
 - Łączna liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.71 wyniosła 5734.
 - Na podstawie oszacowań dokonanych dla preparatów Viekirax/Exviera, Harvoni i Daklinza stwierdzono, że łączny udział pacjentów z genotypem 1 wśród leczonych pacjentów wynosi 87,7%.
 - Pozostałe 12,3% pacjentów zostało proporcjonalnie rozdzielone pomiędzy pozostałe genotypy zgodnie z danymi epidemiologicznymi (patrz. A.2.1, badanie Flisiak 2016 [10]) (Tabela 32).

Tabela 32.
Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71

Genotyp	Liczba pacjentów	Udział
GT1	5031	87,7%
w tym GT1a	183	3,2%
w tym GT1b	4848	84,5%
GT2-6	703	12,2%
w tym GT2	10	0,0%
w tym GT3	529	9,2%
w tym GT4	161	2,8%

Genotyp	Liczba pacjentów	Udział
w tym GT5	0	0,0%
w tym GT6	2	0,0%

- o Liczbę pacjentów leczonych preparatem Sovaldi w genotypie 4 uzyskano jako różnicę między liczbą leczonych pacjentów z genotypem 4 i liczbą pacjentów z genotypem 4 leczonych preparatem Viekirax.
- o Liczbę pacjentów leczonych preparatem Sovaldi w genotypach 2, 3, 5 i 6 określono jako całkowitą liczbę leczonych pacjentów z tymi genotypami (preparat Sovaldi jest dla nich jedyną opcją terapeutyczną finansowaną w ramach programu B.71)
- Liczbę pacjentów z pWZW-C, leczonych przeciwwirusowo w roku 2016 oszacowano przyjmując założenie, że liczba leczonych w całym roku będzie proporcjonalna do liczby leczonych oszacowanych na podstawie raportowanych 8 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane prognozowane liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami (Tabela 33).

Tabela 33.
Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C (2016)

Genotyp	Preparat	2016
GT1a	Viekirax/Exviera	122
	Harvoni	61
GT1b	Viekirax/Exviera	3126
	Harvoni	1569
	Daklinza	154
GT2	Sovaldi	10
GT3	Sovaldi	529
GT4	Viekirax	97
	Sovaldi	65
GT5	Sovaldi	0
GT6	Sovaldi	2
Razem	-	5734

Dostępne dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań terapii bezinterferonowych pochodzą z krótkiego okresu (osiem miesięcy). Jest to także czas, w którym nowe terapie dopiero wchodzi na polski rynek więc trudno przewidzieć w jakim kierunku rozwinię się ich dalsza sprzedaż. W związku z powyższym, próba prognozowania liczby pacjentów na podstawie dostępnych danych – mimo iż można zaobserwować nieznaczny wzrost liczby pacjentów w kolejnych miesiącach – wydaje się nie być właściwa. W analizie założono, że w latach 2017–2019 liczba pacjentów rozpoczynających terapie

bezinterferonowe będzie taka sama jak w roku 2016. Założenie takie przyjęto mając na uwadze historię sprzedaży interferonów w okresie, gdy leki te były jedynymi dostępnymi opcjami leczenia przeciwwirusowego w pWZW-C – sprzedaż interferonów w latach 2012–2014 była stabilna. Zgodnie z danymi PZH (patrz Tabela 10) liczba rozpoznań WZW-C w latach 2009–2013 również utrzymywała się na stałym poziomie zaś w ostatnich latach wzrosła. Nie wiadomo jednak czy wzrost jest chwilowy, spowodowany prowadzonymi kampaniami społecznymi mającymi na celu uświadomić Polakom skalę zagrożenia związanego z zakażeniem WZW-C, czy też jest to trend wzrostowy który będzie się utrzymywać w kolejnych latach. W związku z powyższym należy zaznaczyć, że oszacowana liczba pacjentów z WZW-C, która podejmie leczenie przeciwwirusowe jest niepewna. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 34.
Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C

Genotyp	Preparat	2016	I rok	II rok	III rok
GT1a	Viekirax/Exviera	122	122	122	122
	Harvoni	61	61	61	61
GT1b	Viekirax/Exviera	3126	3126	3126	3126
	Harvoni	1569	1569	1569	1569
	Daklinza	154	154	154	154
GT2	Sovaldi	10	10	10	10
GT3	Sovaldi	529	529	529	529
GT4	Viekirax	97	97	97	97
	Sovaldi	65	65	65	65
GT5	Sovaldi	0	0	0	0
GT6	Sovaldi	2	2	2	2
Razem	-	5734	5734	5734	5734

Dodatkowo przeanalizowano sprzedaż peginterferonów w okresie od stycznia do sierpnia 2016. Jest ona niezerowa, jednak znacznie niższa niż przed wprowadzeniem nowego programu lekowego terapiami bezinterferonowymi. Dlatego nie uwzględniono pacjentów leczonych interferonami, zakładając, że sprzedane opakowania przypadają na leczenie WZW typu B, bądź na terapię skojarzone z sofosbuwirem w leczeniu pWZW-C.

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z pWZW-C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV, zatem zgodnie z powyższymi szacunkami (Tabela 32) liczebność populacji docelowej wynosi 5192 pacjentów rocznie (Tabela 35).

Tabela 35.
Liczebność populacji docelowej – na podstawie programu lekowego B.71

Populacja	I rok	II rok	II rok
GT1	5031	5031	5031
GT4	161	161	161
Razem	5192	5192	5192

2.5.2.3. Podsumowanie

Liczebność populacji docelowej oszacowano w czterech wariantach wykorzystując różne źródła danych. Zestawienie wszystkich uzyskanych wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie różnych źródeł danych

Źródło danych	Wartość		
	I rok	II rok	II rok
Dane PZH dotyczące liczby rozpoznań pWZW-C w Polsce	3 098	3 098	3 098
Umowy zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok dotyczące leczenia pacjentów w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”	6 648	6 648	6 648
Dane sprzedażowe dotyczące sprzedaży interferonów w Polsce	min	2 668	2 668
	max	3 022	3 022
Dane sprzedażowe dotyczące terapii bezinterferonowych w Polsce	5 192	5 192	5 192

Uzyskane oszacowania wahają się od ok. 2,7 tys. pacjentów do ok. 6,6 tys. pacjentów. Należy pamiętać, że każde z powyższych oszacowań bazuje na wielu założeniach, stąd prezentowane wartości w każdym przypadku są niepewne. Najniższe oszacowanie uzyskano wykorzystując dane dotyczące sprzedaży interferonów w latach 2012–2014. W tym podejściu przyjęto założenie, że wprowadzenie nowych terapii bezinterferonowych nie miało wpływu na liczbę pacjentów podejmujących terapię przeciwwirusową. Jednakże, jak pokazuje rzeczywistość, terapie bezinterferonowe istotnie wpłynęły nie tylko na skuteczność leczenia chorych ale także na liczbę pacjentów leczonych. W ostatnim czasie zauważyć można również istotną poprawę w zakresie diagnostyki WZW-C. Zgodnie z danymi PZH liczba rozpoznań w latach 2013–2016 znacząco wzrosła. Co więcej już w połowie roku 2016 leczonych w programie lekowym B.71. było 3798 pacjentów (Tabela 12), więcej niż wynika z maksymalnego wariantu oszacowań z wykorzystaniem danych o sprzedaży interferonów. W związku z powyższym szacowania na podstawie danych sprzedażowych interferonów są najmniej wiarygodne i finalnie nie zostały wykorzystane w obliczeniach analizy.

Największą liczebność populacji docelowej uzyskano wykorzystując wartości dotyczące umów zawartych przez płatnika ze świadczeniodawcami w 2016 roku na leki w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Jest to liczba pacjentów

jaka mogłaby być leczona przy przewidzianych w kontraktach nakładach finansowych na rok 2016. Nie wiadomo jednak czy rzeczywiście cały przewidziany budżet zostanie wykorzystany. Jak wskazują dane o rzeczywistej sprzedaży bezinterferonowych leków przeciwwirusowych pacjentów leczonych jest nieco mniej, przy czym dane sprzedażowe pochodzą z połowy roku 2016 (styczeń–sierpień) i zostały przeskalowane na cały rok przy założeniu że średnia miesięczna sprzedaż w całym roku będzie stała.

W analizie za najbardziej wiarygodne uznano oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych. Mając na uwadze niepewność założenia wykorzystanego w powyższym oszacowaniu dotyczącego stałej średniej sprzedaży leków przeciwwirusowych w analizie rozważono przeprowadzenie analizy wrażliwości dotyczącej liczby pacjentów z populacji docelowej. W wariacie maksymalnym przyjęto najwyższe oszacowanie liczebności populacji docelowej uzyskane na podstawie umów zawartych przez płatnika ze świadczeniodawcami w 2016 roku (6648). W wariacie minimalnym rozważono liczebność populacji docelowej, przy założeniu takiej samej różnicy między scenariuszem podstawowym i minimalnym jak między maksymalnym i podstawowym.

Poniżej zestawiono liczebność populacji docelowej wykorzystane w obliczeniach analizy.

Tabela 37.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	I rok	II rok	II rok
Analiza podstawowa	5 192	5 192	5 192
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	6 648	6 648	6 648
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	3 736	3 736	3 736

W obliczeniach analizy przyjęto, że pacjenci włączani są do terapii równomiernie na początku każdego cyklu. Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (13 cykli w roku) zatem w analizie podstawowej w każdym cyklu średnio 399 pacjentów rozpocznie leczenie. Pacjenci, którzy włączani są w ostatnich cyklach roku leczeni są także na początku kolejnego roku, co znajduje odzwierciedlenie w wydatkach – część wydatków związanych z terapią i monitorowaniem pacjentów rozpoczynających terapię pod koniec pierwszego roku analizy widoczna jest w roku drugim roku. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w pierwszych cyklach pierwszego roku analizy leczenia będą pacjenci, którzy terapię rozpoczęli na początku 2017 roku. W obliczeniach analizy pacjenci tacy zostali uwzględnieni (założono, że w roku poprzedzającym horyzont czasowy analizy w każdym cyklu terapię również rozpoczyna średnio 399 pacjentów), a koszty związane z ich terapią i monitorowaniem zostały uwzględnione w całkowitych kosztach za I rok analizy.

2.5.3. Populacja, u której GZR/EBR jest obecnie stosowany

Aktualnie grazoprewir/elbaswir nie jest refundowany w leczeniu pWZW-C w Polsce. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych grazoprewirem/elbaswirem.

Tabela 38.
Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualne liczba pacjentów stosująca GZR/EBR	0

2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji docelowej

Przewlekłe WZW-C związane jest z możliwością wystąpienia poważnych powikłań choroby, takich jak wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, w konsekwencji których może wystąpić konieczność wykonania transplantacji wątroby. Celem leczenia pacjentów jest wyeliminowanie wirusa z organizmu i zapobieganie wyżej wymienionym powikłaniom. Prowadzona terapia powinna być jak najbezpieczniejsza i najskuteczniejsza. W analizie przyjęto, że pacjent leczony jest najskuteczniejszą z dostępnych dla niego terapii. Stąd założono, że nie będą stosowane terapie dwulekowe (IFN+RBV) oraz trójlekowe (IFN+RBV+TVR/BOC/SMV). W przeprowadzonej analizie klinicznej, jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji jest OMB/PAR/RIT±DAS±RBV. Z punktu widzenia analizy wpływu na budżet należy jednak rozważyć możliwość stosowania wszystkich dostępnych interwencji, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione ocenianą interwencją. Stąd w analizie BIA przyjęto, że dostępne będą następujące schematy terapeutyczne: OMB/PAR/RIT±DAS±RBV, DCV+ASV, SOF/LDV, SOF+RBV±PegIFN α , GZR/EBR±RBV.

2.6.1. Scenariusz istniejący

Jak wspomniano wcześniej, w analizie uwzględniono możliwość stosowania następujących schematów terapeutycznych u pacjentów z pWZW-C: OMB/PAR/RIT±DAS, DCV, SOF oraz SOF/LDV. Pacjenci o genotypie 1 kwalifikują się do terapii OMB/PAR/RIT±DAS±RBV, DCV+ASV oraz SOF/LDV±RBV zaś u pacjentów o genotypie 4 można stosować OMB/PAR/RIT+RBV lub SOF+RBV±PegIFN α . Wybór terapii stosowanej u poszczególnych pacjentów zależy od różnych czynników.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego SOF (Sovaldi) wskazanym schematem w leczeniu pacjentów zakażonych genotypem 4 jest SOF+RBV+PegIFN α . Dopuszczone jest także stosowanie SOF wyłącznie w skojarzeniu z RBV (bez PegIFN) jednak takie rozwiązanie zarezerwowane jest dla pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących peginterferonu alfa. W związku z powyższym w analizie BIA przyjęto, że aktualnie wszyscy pacjenci, którzy stosują SOF otrzymują go w skojarzeniu z RBV i PegIFN. Jest to podejście konserwatywne, gdyż koszt terapii SOF+RBV+PegIFN α jest niższy od kosztu terapii SOF+RBV (terapia bez PegIFN trwa dwa razy dłużej, co więcej z dostępnych informacji wynika, że w przypadku stosowania RBV+PegIFN producent interferonu pokrywa koszt RBV [4], czyli w schemacie SOF+RBV+PegIFN α nie nalicza się dodatkowo kosztów RBV zaś w schemacie SOF+RBV tak).

SOF/LDV (Harvoni), w zależności od marskości wątroby i rokowań może być stosowany w skojarzeniu z RBV lub bez RBV. W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że pacjenci bez marskości wątroby stosują SOF/LDV bez RBV przez 12 tygodni, natomiast pacjenci z marskością SOF/LDV+RBV również przez 12 tygodni.

W scenariuszu istniejącym założono, że pacjenci stosują wszystkie dostępne schematy zaś udział poszczególnych terapii w określono na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych preparatów (por. rozdz. 2.5.2.2). W poniższej tabeli (Tabela 39) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 39.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Terapia	Genotyp 1a		Genotyp 1b		Genotyp 4	
	Liczba pacjentów	Udział	Liczba pacjentów	Udział	Liczba pacjentów	Udział
OMB/PAR/RIT±DAS±RBV	122	66,58%	3126	64,47%	97	59,88%
DCV	-	-	154	3,17%	-	-
SOF/LDV±RBV	61	33,42%	1569	32,36%	-	-
SOF+RBV+PegIFN α	-	-	-	-	65	40,12%
GZR/EBR±RBV	-	-	-	-	-	-

2.6.2. Scenariusz nowy

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Zepatier® w pWZW-C w Polsce.

W związku z tym dokonano prognozy rozpowszechnienia GZR/EBR na kolejne miesiące analizy, wykorzystując poniższe założenia:

- początkowe rozpowszechnienie GZR/EBR wyniesie 0%,
- w genotypie 1a oraz 4 GZR/EBR będzie trzecim dostępnym schematem leczenia, dlatego założono, że w na koniec drugiego roku analizy Zepatier® będzie stanowić jedną trzecią rynku (założenie to dotyczy wszystkich trzech genotypów obejmujących populację docelową),

Dodatkowo, z uwagi iż w genotypie 1b GZR/EBR będzie czwartą dostępną opcją leczenia, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że pod koniec drugiego roku analizy Zepatier® będzie stanowić jedną czwartą rynku (założenie dotyczy wszystkich genotypów) (patrz rozdz. 2.6.3).

Wykorzystując powyższe założenia dokonano prognozy za pomocą regresji logarytmicznej rozpowszechnienia GZR/EBR w kolejnych miesiącach. Otrzymane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Rozpowszechnienie grazoprewiru/elbaswiru w kolejnych miesiącach analizy

Miesiąc	Rozpowszechnienie GZR/EBR		
	2017	2018	2019
styczeń	0%	26,63%	33,42%
luty	7,20%	27,40%	33,83%
marzec	11,41%	28,12%	34,22%
kwiecień	14,39%	28,79%	34,60%
maj	16,71%	29,42%	34,97%
czerwiec	18,61%	30,01%	35,32%
lipiec	20,21%	30,57%	35,66%
sierpień	21,59%	31,11%	35,99%
wrzesień	22,82%	31,61%	36,31%
październik	23,91%	32,10%	36,62%
listopad	24,90%	32,56%	36,92%
grudzień	25,80%	33,00%	37,21%
Średnia	17,30%	30,11%	35,42%

W celu implementacji oszacowanych wyników w modelu miesięczne rozpowszechnienie w każdym roku uśredniono. W poniższej tabeli (Tabela 41) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 41.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Genotyp	Terapia	2017	2018	2019
1a	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV	55,1%	46,5%	43,0%
	SOF/LDV±RBV	27,6%	23,4%	21,6%
	GZR/EBR	17,3%	30,1%	35,4%
1b	OMB/PAR/RIT+DAS	53,3%	45,1%	41,6%
	SOF/LDV±RBV	26,8%	22,6%	20,9%
	DCV+ASV	2,6%	2,2%	2,0%
	GZR/EBR a	17,3%	30,1%	35,4%
4	SOF+RBV	0,0%	0,0%	0,0%
	SOF+RBV+PegIFN	33,2%	28,0%	25,9%
	OMB/PAR/RIT+RBV	49,5%	41,9%	38,7%
	GZR/EBR	17,3%	30,1%	35,4%

2.6.3. Analiza wrażliwości

Przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia GZR/EBR są niepewne. Z jednej strony porównywalna skuteczność dostępnych schematów terapeutycznych może sugerować, że udziały w rynku wszystkich opcji terapeutycznych powinny być równe, z drugiej strony aktualnie zdecydowanie najczęściej stosowany jest Viekirax (OMB/PAR/RIT±DAS). Może to wynikać np. z faktu, iż była to pierwsza dostępna terapia bezinterferonowa w Polsce. W celu zbadania maksymalnego wpływu przyjętego rozpowszechnienia na wyniki analizy w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy następujących założeniach:

- wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najtańszy z dostępnych schematów zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą GZR/EBR (wariant C1),
- wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najdroższy z dostępnych schematów zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą GZR/EBR (wariant C2),
- rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną czwartą pacjentów z populacji docelowej (wariant C3).

W zależności od genotypu pacjentów przy uwzględnieniu czasu trwania terapii oszacowano najtańsze i najdroższe opcje terapeutyczne. W oszacowaniach nie uwzględniono DCV, który stosowany jest w skojarzeniu z ASV, którego cena nie jest znana. W poniższych tabelach zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 42.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych – analiza wrażliwości, wariant C1 i C2

Terapia	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	Genotyp 1a	Genotyp 1b	Genotyp 4	Genotyp 1a	Genotyp 1b	Genotyp 4
Wariant C1						
OMB/PAR/RIT±DAS	0%	100%	100%	0%	0%	0%
DCV	0%	0%	-	0%	0%	-
SOF/LDV±RBV	100%	0%	-	0%	0%	-
SOF+RBV+PegIFNα	-	-	0%	-	-	0%
GZR/EBR±RBV	-	-	-	100%	100%	100%
Wariant C2						
OMB/PAR/RIT±DAS	100%	0%	0%	0%	0%	0%
DCV	0%	0%	-	0%	0%	-
SOF/LDV±RBV	0%	100%	-	0%	0%	-
SOF+RBV+PegIFNα	-	-	100%	-	-	0%
GZR/EBR±RBV	-	-	-	100%	100%	100%

Tabela 43.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych – analiza wrażliwości, wariant C3

Genotyp	Terapia	2017	2018	2019
1a	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV	57,86%	51,40%	48,72%
	SOF/LDV±RBV	29,04%	25,79%	24,45%
	GZR/EBR	13,10%	22,81%	26,83%
1b	OMB/PAR/RIT+DAS	56,02%	49,76%	47,17%
	SOF/LDV±RBV	28,12%	24,97%	23,67%
	DCV+ASV	2,76%	2,45%	2,32%
	GZR/EBR a	13,10%	22,81%	26,83%
4	SOF+RBV	0,00%	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	34,86%	30,97%	29,35%
	OMB/PAR/RIT+RBV	52,04%	46,22%	43,81%
	GZR/EBR	13,10%	22,81%	26,83%

2.7. Skuteczność terapii bezinterferonowych

Skuteczność terapii bezinterferonowych wykorzystano w analizie do oszacowania średniego kosztu stanu zdrowia pacjentów po zakończeniu terapii poszczególnymi preparatami (szczegółowy opis tych kosztów przedstawiono w rozdziale 2.10.3). Dodatkowo po analizie skuteczności poszczególnych terapii zdecydowano o nieuwzględnieniu w analizie możliwości stosowania drugiej linii terapii.

Efektywność interwencji oceniano za pomocą danych na temat trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) zdefiniowanej jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12). [2, 5]

W analizie, zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego uwzględniono, iż odpowiedź w zakresie HCV RNA badana jest u pacjenta po raz ostatni po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w obecnie obowiązującym programie lekowym odpowiedź badana jest po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR24). W związku z powyższym w analizie wrażliwości rozważono wariant (wariant F), w którym SVR badany jest po 24 tygodniach. W badaniach, na podstawie których oszacowano skuteczność interwencji w przeprowadzonej analizie klinicznej efektywność oceniano po 12 tygodniach od zakończenia terapii. Nie ma danych pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów uzyskujących SVR24. W świetle przyjętego założenia o braku nawrotu choroby u pacjentów, którzy uzyskali SVR przyjęcie odsetka pacjentów z SVR12 po 24 tygodniach jest uzasadnione.

W obliczeniach analizy pacjentom, którzy zakończyli terapię i czekają na ocenę SVR naliczane są koszty przebywania w stanie zdrowia bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wariant F analizy wrażliwości, w którym odpowiedź badana jest po 24 tygodniach od zakończenia terapii, wyższy koszt naliczany jest

o 12 tygodniu dłużej w porównaniu z analizą podstawową. Należy jednak zauważyć, że przyjęte podejście ma znikomy wpływ na wyniki inkrementalne analizy, gdyż zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym podobnej liczbie pacjentów naliczany będzie wyższy koszt związany z oczekiwaniem na odpowiedź SVR.

W analizie nie rozważono możliwości różnicowania czasu oczekiwania na odpowiedź między terapiami.

Ze względu na wybór komparatorów w analizie klinicznej (jedynie OMB/PAR/RIT±DAS±RBV) pełne dane o efektywności dostępne są w analizie klinicznej tylko dla GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT±DAS±RBV. Poniżej zestawiono odsetki pacjentów, którzy uzyskują SVR12 po terapii poszczególnymi preparatami.

Tabela 44.
Efektywność terapii bezinterferonowych – na podstawie wyników analizy klinicznej

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR
OMB/PAR/RIT + DAS +RBV	1a	Bez marskości (F0-F3)	96,05%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	93,70%
OMB/PAR/RIT + DAS	1b	Bez marskości (F0-F3)	98,96%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	96,54%
OMB/PAR/RIT	4	Bez marskości (F0-F3)	100,00%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	96,67%
GZR/EBR	1a	Bez marskości (F0-F3)	93,75%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	95,00%
	1b	Bez marskości (F0-F3)	96,55%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	100,00%
	4	Bez marskości (F0-F3)	90,00%
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	83,33%

W analizie klinicznej dostępne są także wyniki dotyczące efektywności stosowania terapii SOF+RBV+PegIFN u pacjentów o genotypie 4. Wyniki te pochodzą z jednego odnalezionego badania porównującego bezpośrednio SOF+RBV+PegIFN z GZR/EBR. Nie przeprowadzono jednak w ramach analizy klinicznej pełnej oceny skuteczności SOF+RBV+PegIFN a wyniki wspomnianego badania stanowią jedynie uzupełnienie analizy. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników analizy klinicznej dotyczących skuteczności terapii SOF+RBV+PegIFN, a jej skuteczność określono na podstawie danych zawartych w ChPL.[13]

Dodatkowo w analizie BIA uwzględniono możliwość stosowania terapii zawierających DCV+ASV, SOF/LDV oraz SOF+RBV+PegIFN. Skuteczność powyższych interwencji (nie ocenianych w analizie klinicznej) zaczerpnięto z charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych i zestawiono poniżej. [12–14]

Tabela 45.
Efektywność terapii bezinterferonowych – na podstawie ChPL [12–14]

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR
DCV+ASV	1b	Bez marskości (F0-F3)	99% (125/126) ^a
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	82% (37/45)
SOF/LDV	1	Bez marskości (F0-F3)	99% (176/177) ^b
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	94% (32/34) ^b
SOF/LDV + RBV	1	Bez marskości (F0-F3)	97% (177/183)
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	100% (33/33)
SOF+RBV+PegIFN	4	Wszystkie (F0-F4)	97% (34/35)

a) w ChPL brak jest wyników dotyczących skuteczności stosowania schematu DCV+ASV, przyjęta wartość dotyczy skuteczności schematu DCV+SOF

b) skuteczność na podstawie badania ION-1 przeprowadzonego w grupie 865 uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZW-C genotypu 1

Powyższe dane wskazują, że skuteczność aktualnie stosowanych interwencji oraz interwencji wnioskowanej jest porównywalna w obrębie poszczególnych genotypów i poziomów zwłóknienia wątroby. Z tego względu podjęto decyzję o braku uwzględnienia możliwości stosowania drugiej linii terapii bezinterferonowej (uwzględnienie takiej możliwości nie wpłynie na wyniki inkrementalne analizy).

2.8. Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii uwzględnionymi interwencjami przyjęto zgodnie z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. [12–16] Szczegółowe wartości dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi lekami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Czas terapii w zależności od stosowanego schematu leczenia

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas leczenia
OMB/PAR/RIT + DAS+RBV	1a	Bez marskości (F0-F3)	12 tygodni
	1a	Wyrównana marskość wątroby (F4)	24 tygodnie
OMB/PAR/RIT + DAS	1b	Wszystkie (F0-F4)	12 tygodni
DCV+ASV	1b	Bez marskości (F0-F3)	24 tygodnie
	1b	Wyrównana marskość wątroby (F4)	24 tygodnie
SOF+LDV	1	Bez marskości (F0-F3)	12 tygodni
SOF+LDV + RBV	1	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12 tygodni
OMB/PAR/RIT+RBV	4	Bez marskości (F0-F3)	12 tygodni
	4	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12 tygodni
SOF+RBV	4	Wszystkie (F0-F4)	24 tygodnie
SOF+RBV+PegIFN α	4	Wszystkie (F0-F4)	12 tygodni
GZR/EBR	1a	Wszystkie (F0-F4)	12 tygodni ^a
	1b		12 tygodni

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas leczenia
	4		12 tygodni ^a

a) możliwość stosowania GZR/EBR w skojarzeniu z RBV przez 16 tygodni

Zgodnie z przyjętą w analizie metodyką, o powodzeniu terapii decyduje uzyskanie odpowiedzi SVR. Przyjęto, że odpowiedź tą mierzy się w 12 tygodniu od zakończenia terapii (SVR12).

Zgodnie z zapisami ChPL dla GZR/EBR [15], w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Zepatier® przez 16 tygodni z rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a i 4, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml. Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z RNA HCV powyżej 800 000 j.m./ml w analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości stosowania terapii GZR/EBR przez 16 tygodni. Niemniej jednak w celu szerokiego zbadania wpływu czasu terapii preparatem GZR/EBR na budżet przeprowadzono dodatkowe obliczenia (w ramach analizy wrażliwości, wariant G) przy uwzględnieniu dłuższego (16-tygodniowego) czasu terapii preparatem GZR/EBR+RBV.

2.9. Dawkowanie leków przeciwwirusowych

Zużycie leków przeciwwirusowych przyjęto zgodnie z zapisami poszczególnych charakterystyk produktu leczniczego [12–16]. Szczegółowe wartości dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Dawkowanie terapii

Interwencja	Dawkowanie
GZR/EBR	1 tabletki dziennie
OMB/PAR/RIT ± DAS ± RBV	2 tabletki dziennie
SOF	400 mg dziennie
SOF/LDV (+RBV)	1 tabletki dziennie (+1110 mg dziennie ^a)
DCV	1 tabletki dziennie (60 mg)
Peginterferon alfa-2a	180 µg / tydz.
Peginterferon alfa-2b	1,5 µg / kg m.c. / tydz. (dla 76 kg – 0,114 mg / tydz.)

a) dawkę RBV stosowaną w skojarzeniu z SOF/LDV u pacjentów z marskością wątroby przyjęto na podstawie wyników badania Bura 2012 [38]

2.10. Koszty

2.10.1. Koszty leków przeciwwirusowych

[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]			

Pozostałe leki

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione koszty następujących leków: dazabuwir, ombitaswir+parytaprewir+rytonawir, daklataswir, asuneprewir, sofosbuwir, sofosbuwir+ledipaswir, interferon pegylowany oraz rybawiryna. Ze względu na specyfikę programów lekowych, całkowite koszty terapii ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki). W analizie uwzględniono ceny urzędowe refundowanych leków przeciwwirusowych zgodne z obowiązującym

obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 na dzień 1 listopada 2016 roku [3] (Tabela 50).

Tabela 50.
Ceny leków stosowanych w terapii pWZW-C w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za jednostkę
Peginterferon alfa-2a	Pegasys	90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	348,32 zł	365,74 zł	365,74 zł	4 063,78 zł / mg
		135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
		270 mcg / ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00 zł	311,85 zł	311,85 zł	6 237,00 zł / mg
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80 zł	748,44 zł	748,44 zł	6 237,00 zł / mg
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł	6 237,00 zł / mg
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00 zł	935,55 zł	935,55 zł	6 237,00 zł / mg
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00 zł	623,70 zł	623,70 zł	6 237,00 zł / mg
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98 zł	1 325,08 zł	1 324,90 zł	0,06 zł / mg
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02 zł	1 987,67 zł	1 987,34 zł	0,06 zł / mg
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26 zł	1 656,12 zł	1 656,12 zł	0,06 zł / mg
Daklatasvirum	Daklinaza	60 mg	28 tab. powl.	45 288,72 zł	47 553,16 zł	47 553,16 zł	1 698,33 zł / tabl.
Sofosbuvirum	Sovaldi	400 mg	28 szt.	62 640,00 zł	65 772,00 zł	65 772,00 zł	2 349,00 zł / tabl.
Ledipasvirum + Sofosbuvirum	Harvoni	90+400mg	28 szt.	70 200,00 zł	73 710,00 zł	73 710,00 zł	2 632,50 zł / tabl.
Dasabuvirum	Exviera	250 mg	56 tabl.	4 672,1 zł	4 905,71 zł	4 905,71 zł	87,60 zł / tabl.
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	Viektrax	12,5+75+50 mg	56 tabl.	53 729,17 zł	56 415,63 zł	56 415,63 zł	1007,42 zł / tabl.

Analiza komunikatów DGL dotyczących sprzedaży powyższych leków wskazuje na znacznie niższe rzeczywiste ceny preparatów niż te wynikające zapisów obwieszczenia MZ [4]. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne.

Dlatego w analizie w wariantcie [redacted] dla terapii grazoprewirem/elbaswirem koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiąc styczeń–sierpień 2016, natomiast [redacted] przyjęto ceny wykazowe komparatorów. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne.

W kolejnej tabeli (Tabela 51) przedstawiono koszty tygodniowej terapii pWZW-C dla komparatorów. Dawkowanie poszczególnych leków przeciwwirusowych zostało określone zgodnie z programami lekowymi leczenia pWZW-C oraz charakterystykami produktu leczniczego (por. rozdz. 2.9).

Obecnie rybawiryna jest refundowana i, zgodnie z zapisem programów lekowych, można ją stosować w niemal wszystkich schematach dostępnych na polskim rynku. W sprawozdaniach NFZ sprzedaż rybawiryny raportowana jest jednak na bardzo niskim poziomie [4] (szczegółowa analiza sprzedaży RBV przeprowadzona została w analizie ekonomicznej [5]). Może to sugerować dostarczanie rybawiryny przez producentów razem z innymi lekami w ramach zawartych RSS-ów. Sytuacja taka ma najpewniej miejsce w przypadku stosowania RBV w skojarzeniu z PegIFN oraz OMB+PAR+RIT i GZR/EBR (producenci preparatów Viekirax® oraz Zepatier® są również dystrybutorami rybawiryny) W związku z tym w analizie przyjęto, iż koszty rybawiryny są uwzględnione w kosztach PegIFN, OMB+PAR+RIT lub GZR/EBR. W przypadku stosowania rybawiryny w skojarzeniu z SOF/LDV naliczone zostały dodatkowo jej koszty.

Asuneprewir nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (nie znajduje się na wykazie leków refundowanych) mimo iż zgodnie z zapisami programu lekowego daklataswir (finansowany ze środków publicznych) może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z asuneprewirem. Najpewniej asuneprewir dostarczany jest razem z daklataswirem w ramach zawartej umowy RSS. W związku z powyższym w analizie przyjęto zerowy koszt asuneprewiru, aczkolwiek rzeczywisty koszt asuneprewiru nie jest znany.

W analizie podstawowej jako koszt peginterferonu przyjęto koszt tańszego z dostępnych preparatów tego leku – PegIFNα2b. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla PegIFNα2a przy założeniu dawki 180 µg / tydz.

Tabela 51.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Koszt tygodniowej terapii	
	Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
PegIFN alfa-2a	850,50 zł	760,67 zł

Substancja czynna	Koszt tygodniowej terapii	
	Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
PegIFN alfa-2b	711,02 zł	670,52 zł
RBV	459,57 zł	459,14 zł
SOF	16 443,00 zł	4 215,65 zł
DCV	11 888,29 zł	1 937,46 zł
ASV	uwzględnione w koszcie daklataswiru	
SOF+LDV	18 427,50 zł	4 852,93 zł
DAS	1 226,43 zł	379,47 zł
OMB+PAR+RIT	14 103,91 zł	4 376,20 zł

2.10.2. Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie następujących działań niepożądanych: depresja, anemia, wysypka, ból głowy, zmęczenie, nudności. Szczegółową wycenę uwzględnionych działań przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Depresja	0,00 zł	0,00 zł
Anemia	620,88 zł	620,88 zł
Wysypka	37,22 zł	39,45 zł
Ból głowy	0,00 zł	0,00 zł
Zmęczenie	0,00 zł	0,00 zł
Nudności	49,50 zł	55,72 zł

W celu wyznaczenia kosztu związanego z wystąpieniem działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii wykorzystano dane o częstości występowania uwzględnionych działań niepożądanych. Powyższe wartości zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii

Działanie niepożądane	Stosowana terapia							
	GZR/EBR	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV	OMB/PAR/RIT+DAS	SOF+LDV±RBV ^a	DCV+ASV ^b	SOF+RBV ^c	SOF+RBV+PegIFN	OMB/PAR/RIT+DAS
Depresja	2,6%	3,6%	0,0%	3,1%	1,3%	3,5%	0,0%	4,4%
Anemia	0,4%	6,7%	0,3%	3,6%	0,4%	3,8%	12,7%	7,1%
Wysypka	2,9%	9,1%	3,2%	6,0%	3,0%	1,4%	0,0%	0,0%
Ból głowy	14,2%	29,6%	24,5%	21,9%	19,4%	21,1%	39,7%	28,0%
Zmęczenie	15,2%	31,8%	23,5%	23,5%	19,3%	16,7%	25,4%	18,1%
Nudności	8,9%	19,3%	8,4%	14,1%	8,7%	10,7%	10,3%	12,6%

a) ze względu na brak danych związanych z częstością występowania działań niepożądanych po stosowaniu schematu SOF+LDV w analizie przyjęto, że jest częstość jest równa średniej częstości stosowania GZR/EBR i OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1

b) ze względu na brak danych związanych z częstością występowania działań niepożądanych po stosowaniu schematu DCV+ASV w analizie przyjęto, że jest częstość jest równa średniej częstości stosowania GZR/EBR i OMB/PAR/RIT±DAS w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1b

c) ze względu na brak danych związanych z częstością występowania działań niepożądanych po stosowaniu schematu SOF+RBV w analizie przyjęto, że jest częstość jest równa średniej częstości stosowania GZR/EBR i OMB/PAR/RIT w populacji pacjentów zakażonych genotypem 4

Finalnie na podstawie powyższych danych (Tabela 52 oraz Tabela 53) wyznaczono średni koszt wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią przeciwwirusową. Oszacowany średni koszt jest jednorazowy, w obliczeniach analizy naliczany w momencie rozpoczęcia przez pacjenta terapii. Wartości wykorzystane w analizie wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 54.
Średni koszt leczenia działań niepożądanych

Schemat leczenia	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent
GZR/EBR	18,23 zł	19,62 zł
OMB/PAR/RIT+DAS+RBV	54,42 zł	55,82 zł
OMB/PAR/RIT+ DAS	12,46 zł	13,46 zł
SOF+LDV±RBV	43,34 zł	44,74 zł
DCV+ASV	14,91 zł	16,07 zł
SOF+RBV	51,22 zł	52,44 zł
SOF+RBV+PegIFN	95,29 zł	96,02 zł
OMB/PAR/RIT	71,97 zł	73,08 zł

2.10.3. Koszty stanów zdrowia

W horyzoncie czasowym właściwym dla analizy BIA pacjentom naliczane są następujące koszty:

- w czasie trwania terapii koszt stosowania leków przeciwwirusowych (rozdz. 2.10.1) oraz koszt monitorowania terapii (rozdz. 2.10.4),

- w czasie oczekiwania na odpowiedź SVR12 koszt przebywania pacjenta w stanie zdrowia bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej,
- po ocenie odpowiedzi wirusologicznej średni koszt przebywania pacjenta w stanie zdrowia.

Dodatkowo, ze względu na wyróżnienie w analizie pacjentów bez zwłóknienia wątroby (F0-F3) oraz ze zwłóknieniem wątroby (F4) koszty stanu zdrowia pacjenta zostały określone w zależności od struktury zwłóknienia.

Dane wykorzystane do określenia kosztów stanu zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej (SVR/bezSVR) oraz w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [5]. W analizie ekonomicznej rozważono trzy zestawy danych, stąd również w analizie BIA uwzględniono wariant podstawowy (oparty na wynikach badania Kaczor 2012 [39]) oraz dwa warianty analizy wrażliwości. W analizie ekonomicznej określono koszty stanów zdrowia odrębnie dla każdego poziomu zwłóknienia wątroby, na potrzeby analizy BIA koszty stanów F0–F3 zostały uśrednione. Poniżej przedstawiono uzyskane koszty stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 55.
Koszty stanów zdrowia

Marskość wątroby	Odpowiedź SVR	Analiza podstawowa (Kaczor 2012)		Analiza wrażliwości (Orlewska, wariant E1)		Analiza wrażliwości (Simon, wariant E2)	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
F0-F3	SVR	421 zł	604 zł	5 533 zł	5 533 zł	1 096 zł	1 096 zł
	bez SVR	2 041 zł	2 842 zł	5 533 zł	5 533 zł	1 096 zł	1 096 zł
F4	SVR	1 751 zł	2 164 zł	2 557 zł	2 557 zł	16 250 zł	16 250 zł
	bez SVR	3 464 zł	5 358 zł	2 557 zł	2 557 zł	16 250 zł	16 250 zł

Dla każdej stosowanej terapii na podstawie jej skuteczności (por. Tabela 44) zależnej od genotypu i poziomu zwłóknienia wątroby oraz na podstawie danych z Tabela 55 wyznaczono średni koszt związany z leczeniem pacjentów po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Uzyskane koszty różnią się w zależności od stosowanej interwencji, genotypu, stopnia zwłóknienia wątroby i perspektywy. Uzyskane szczegółowe wartości znajdują się w załączonym pliku obliczeniowym w zakładce „Dane” w sekcji *obliczenia*.

2.10.4. Koszty monitorowania i diagnostyki

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków rozliczanie jest w ramach diagnostyki w programie lekowym.

Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę dla rozważanych terapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. w sprawie

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [17]. Roczny koszt monitorowania dla terapii zawierającej interferon wynosi 3 588 zł, natomiast dla terapii bezinterferonowej – 1 456 zł (Tabela 56). W analizie przyjęto iż diagnostyka i monitorowanie dla terapii grazoprewirem/elbaswirem będzie wyceniona tak samo jak dla terapii bezinterferonowej.

Tabela 56.
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52	3 588
5.08.08.0000079	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)	28	52	1 456

Koszt diagnostyki rozliczany jest jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty ryczałtu rocznego (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). [17]

Koszty diagnostyki dla odpowiedniego okresu naliczono proporcjonalnie do pobytu pacjenta w programie. Model uwzględnia 4-tygodniowe koszty monitorowania. Wartości zaimplementowane do modelu przedstawiono poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie

	Koszt monitorowania / 4 tygodnie
Schematy zawierających interferon pegylowanym alfa (SOF+PegIFN)	276 zł
Schematy bezinterferonowe	112 zł

2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Zepatier® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C począwszy od 1 stycznia 2017 roku.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [25], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku każda substancja czynna dostępna w programie lekowym refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej) [3]. Odrębne grupy limitowe przypisane są do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, mimo iż grazoprewir/elbaswir nie jest lekiem innowacyjnym i ma podobną skuteczność do przeciwwirusowych leków finansowanych aktualnie ze środków publicznych, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej) proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla grazoprewiru/elbaswiru.

Należy podkreślić, iż z uwagi na sposób finansowania ocenianych leków, ewentualna kwalifikacja preparatu Zepatier® do wspólnej grupy limitowej z aktualnie dostępnymi lekami przeciwwirusowymi nie miałyby wpływu na wyniki analizy.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczebność populacji pacjentów z pWZW-C w Polsce,
 - wariant B: rozkład poziomu włóknienia wątroby,
- wariant C: rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej,
- parametry kosztowe:
 - wariant D: koszt interferonów,
 - wariant E: koszty stanów zdrowia,
- wariant F: czas oczekiwania na odpowiedź SVR,
- wariant G: czas trwania terapii GZR/EBR.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym analizy dla populacji chorych z pWZW-C z genotypem 1 lub 4. W scenariuszu istniejącym założono, że grazoprewir/elbaswir (Zepatier®) nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu pWZW-C. W scenariuszu nowym analizy założono, że począwszy od 1 lipca 2017 roku Zepatier® finansowany będzie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem”.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 5 192 osoby w każdym roku analizy. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów otrzymujących GZR/EBR. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy– scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	I rok	II rok	III rok
Pacjenci z WZW C ^a	5 734	5 734	5 734
Populacja docelowa, w tym	5 192	5 192	5 192
<i>Leczeni grazoprewirem</i>	0	0	0
<i>Leczeni pozostałymi schematami</i>	5 192	5 192	5 192

a) pacjenci o dowolnym genotypie, którzy są leczeni przeciwwirusowo

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted content]

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Wydatki NFZ

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 312,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do około 318,8 mln zł w drugim roku oraz do około 325,2 mln zł w trzecim roku analizy. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Tabela 60.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Zepatier®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	305 486 049 zł	305 486 049 zł	305 486 049 zł
Koszt monitorowania	1 851 829 zł	1 851 829 zł	1 851 829 zł
Koszty stanów zdrowia	4 608 294 zł	11 299 683 zł	17 689 400 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	131 621 zł	131 621 zł	131 621 zł
Wydatki całkowite	312 077 794 zł	318 769 183 zł	325 158 900 zł

Wydatki NFZ przy

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 1 056,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do około 1 062,8 mln zł w drugim roku oraz do około

1 069,2 mln zł w roku trzecim roku analizy. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Tabela 61.

Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, ██████████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Zepatier®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	1 049 545 128 zł	1 049 545 128 zł	1 049 545 128 zł
Koszt monitorowania	1 851 829 zł	1 851 829 zł	1 851 829 zł
Koszty stanów zdrowia	4 608 294 zł	11 299 683 zł	17 689 400 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	131 621 zł	131 621 zł	131 621 zł
Wydatki całkowite	1 056 136 873 zł	1 062 828 261 zł	1 069 217 978 zł

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

3.2.2.1. Wydatki NFZ i pacjentów ██████████

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, ██████████ i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 314,0 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do 322,7 mln zł w drugim roku oraz do 330,9 mln zł w trzecim roku analizy. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Tabela 62.

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, ██████████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Zepatier®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	305 486 049 zł	305 486 049 zł	305 486 049 zł
Koszt monitorowania	1 851 829 zł	1 851 829 zł	1 851 829 zł
Koszty stanów zdrowia	6 540 802 zł	15 225 364 zł	23 407 283 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	137 512 zł	137 512 zł	137 512 zł
Wydatki całkowite	314 016 192 zł	322 700 754 zł	330 882 674 zł

Wydanki NFZ i pacjentów

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 1 lub 4 wyniosą około 1 058,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do 1 066,8 mln zł w drugim roku oraz do 1 074,9 mln zł w trzecim roku analizy. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Tabela 63.
Wydanki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący,

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Zepatier®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	1 049 545 128 zł	1 049 545 128 zł	1 049 545 128 zł
Koszt monitorowania	1 851 829 zł	1 851 829 zł	1 851 829 zł
Koszty stanów zdrowia	6 540 802 zł	15 225 364 zł	23 407 283 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	137 512 zł	137 512 zł	137 512 zł
Wydanki całkowite	1 058 075 271 zł	1 066 759 833 zł	1 074 941 752 zł

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[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]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zepatier® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku Zepatier® nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie leku Zepatier® nie generuje kosztów (Zepatier® stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania leku Zepatier® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię choroby przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Zepatier® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Zepatier® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie leku Zepatier® w populacji pacjentów z WZW typu C z genotypami 1a, 1b oraz 4.

Tabela 74.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Zepatier® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Wyniki analizy klinicznej wskazują na wysoką efektywność GZR w każdej z analizowanych podgrup. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, w zależności od podgrupy GZR jest terapią zdominowaną lub dominującą nad komparatorem. Wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej jest jednak utrudnione z uwagi na ograniczenia danych klinicznych, które nie pozwalają na porównanie interwencji między sobą. Jednakże dane kliniczne wskazują na wysoką skuteczność GZR, którą można uznać za porównywalną z ocenianym komparatorem.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenia tej metody terapeutycznej zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod

wyniosą około 1 058,1 mln zł w pierwszym roku i wzrosną do 1 066,8 mln zł w drugim roku oraz do 1 074,9 mln zł w trzecim roku analizy.

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Zepatier®.

Scenariusz nowy

[Redacted content]

[Redacted content]

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku [Redacted] mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR (wariant C2), liczebności populacji docelowej (wariant A2) oraz struktury zwłóknienia wątroby (wariant B1). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) oszczędności płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięcio- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio. Zakładając najmniejsze oszacowanie liczebności populacji docelowej (wariant A2) oszczędności zmniejszą się o około 28% w każdym roku analizy zaś uwzględniając strukturę włóknienia wątroby na podstawie starszych badań (wariant B1) oszczędności zmniejszą się o około 30% w każdym roku analizy. Scenariusz C2 stanowi wariant maksymalny analizy zaś scenariusz B1 to wariant minimalny analizy.

W przypadku [REDACTED] największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR. Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) nastąpi jakościowa zmiana wyników – pojawią się oszczędności po stronie płatnika / płatnika i pacjentów. Natomiast przyjęcie założenia, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C1) wydatki inkrementalne płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięć- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio.

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zepatier® (grazoprewir/elbaswir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych genotypem 1 lub 4 bez marskości wątroby bądź z wyrównaną marskością wątroby.

Szacunki Polskiej Grupy Ekspertów HCV wskazują, że obecnie w Polsce jest ok. 230 tys. chorych z WZW-C. Ze względu na bezobjawowy charakter zakażenia większość chorych nie jest świadoma choroby. Jak wynika z danych PZH wykrywalność WZW-C w ostatnich latach wzrasta. W latach 2009-2013 była w miarę stała liczba nowych rozpoznań WZW-C (ok. 2-2,5 tysiąca), zaś w roku 2015 było ich prawie dwa razy więcej (ok. 4,5 tysięcy). Jest to oczywiście dobry przejaw, zwłaszcza w świetle powszechnych opinii mówiących o tym, że wykrywalność WZW-C jest zbyt mała i duża liczba osób żyje z nierozpoznanym zakażeniem WZW-C. Osoby z niewykrytym zakażeniem nie są poddane odpowiedniej terapii przeciwwirusowej i stanowią potencjalne źródło zakażenia dla innych. U osób nieleczonych dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, w tym raka wątrobowo komórkowego. Za wzrost wykrywalności WZW-C w ostatnich latach najpewniej odpowiada kampania społeczna mająca na celu uświadomienie społeczeństwu istniejącego problemu (prowadzona przez firmy farmaceutyczne, które jednocześnie mają do zaoferowania bardzo skuteczne formy terapii choroby). Przepuszczalnie w kolejnych latach liczba nowych rozpoznań WZW-C będzie nadal rosła i trudno dziś przewidzieć skalę tego wzrostu.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” skompilowanych z informacjami odnośnie dawkowania i długości leczenia oraz rozkład pacjentów ze względu na genotyp. W związku z powyższym obliczenia analizy przeprowadzono przy uwzględnieniu tzw. pacjentolat terapii. Faktyczna liczba pacjentów leczonych w danym roku może być wyższa od przyjętej w analizie. Niemniej jednak obliczenia przeprowadzone na podstawie pacjentolat terapii pozwalają na uwzględnienie, poza liczbą pacjentów, rzeczywistego czasu leczenia przypadającego na konkretne lata kalendarzowe, w związku z tym umożliwiają najbardziej wiarygodne porównanie kosztów pomiędzy dwoma scenariuszami (istniejącym i nowym), co stanowi podstawowy cel analizy finansowej.

W związku z ograniczonym okresem obowiązywania programu lekowego umożliwiającego stosowanie przez pacjentów terapii bezinterferonowej, utrudnione jest prognozowanie wielkości sprzedaży ocenianych interwencji na kolejne lata analizy. Możliwe, że w najbliższym czasie zaobserwowany zostanie spadek liczby leczonych pacjentów, w związku z wyczerpaniem się puli osób z przeciwwskazaniami i po niepowodzeniu leczenia interferonami. Z drugiej strony, z uwagi na szeroki zakres działań, podejmowanych przez środowiska zarówno lekarskie jak i pacjenckie a także firmy farmaceutyczne, mających na celu poprawę w zakresie diagnostyki pWZW-C, liczba pacjentów objętych

leczeniem w ramach programu zapewniającego terapię bezinterferonową może stopniowo wzrastać. Analizując historyczne dane sprzedażowe z poprzednich lat należy spodziewać się stabilizacji liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo na określonym poziomie, przy czym jednoznaczne określenie docelowego poziomu na podstawie aktualnie dostępnych danych nie jest możliwe. Z uwagi na powyższe ograniczenia w niniejszej analizie założono, iż stabilizacja nastąpi od pierwszego roku analizy. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz minimalny i maksymalny dla liczby pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo.

Należy jednak zaznaczyć, że możliwy wzrost (lub spadek) liczby pacjentów będzie jednakowy zarówno w przypadku zachowania aktualnej sytuacji finansowania (scenariusz istniejący) jak i w przypadku gdy dostępny będzie grazoprewir/elbaswir (scenariusz nowy). Uwzględniając porównywalną skuteczność leków stosowanych w scenariuszu istniejącym i nowym opisana powyżej niepewność oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej nie będzie mieć istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

W ramach pracy nad analizą nie odnaleziono danych jednoznacznie wskazujących jak będzie się kształtowało rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analizując wchodzenie na rynek bezinterferonowych terapii przeciwwirusowych w 2015 roku można zaobserwować, że w pierwszych miesiącach funkcjonowania programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” sprzedaż leków przeciwwirusowych była zerowa. Przepuszczalnie wiązało się to z faktem, że leki były nowością i potrzebny był czas przejściowy na zapoznanie się z nimi. W analizie przyjęto więc założenie, że w pierwszym cyklu rozpowszechnienie GZR/EBR będzie zerowe, zaś z każdym kolejnym cyklem GZR/EBR będzie stopniowo przejmować udziały aktualnie stosowanych leków. Ponadto założono, że po dwóch latach na rynku osiągnięty zostanie stan równowagi, czyli udziały wszystkich dostępnych terapii będą równe (założenie takie wynika z faktu, iż skuteczność wprowadzanego leku jest podobna do skuteczności terapii aktualnie stosowanych), natomiast w ostatnim roku analizy udział GZR/EBR będzie nadal rósł zgodnie z trendem wzrostu w pierwszych dwóch latach. Przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia interwencji ocenianej jest niepewne. Z jednej strony, jak wspomniano wcześniej, historia leków przeciwwirusowych wskazuje na wzrost rozpowszechnienia tych leków po rozpoczęciu refundacji, z drugiej strony obecnie leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) są już dobrze znane i możliwe, że wprowadzony kolejny lek z tej grupy o podobnej skuteczności od razu przejmie część udziałów. W celu zbadania maksymalnego wpływu decyzji refundacyjnej dotyczącej finansowania GZR/EBR ze środków finansowych na budżet płatnika przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w ramach analizy wrażliwości, w ramach której rozważono sytuację, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować terapię GZR/EBR. Jak wskazują wyniki przeprowadzonych obliczeń przyjęcie założenia, że wszyscy pacjenci w scenariuszu nowym będą leczeni ocenianą interwencją w przypadku zastępowania najtańszej z aktualnie dostępnych terapii, w pierwszym roku refundacji zwiększy 2,5-krotnie oszczędności generowane przez wprowadzenie nowego leku.

W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania przez pacjentów drugiej linii leczenia. Wynika to m.in. z braku potwierdzonej skuteczności stosowania leków DAA w sekwencji. Należy także zaznaczyć, że brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet, gdyż wprowadzana terapia charakteryzuje się porównywalną skutecznością z interwencjami już stosowanymi więc porównywalna liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym uzyska SVR12. Ponadto, w związku z brakiem danych dotyczących leczenia pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii terapii, nie ma możliwości określenia w jakich ewentualnie sekwencjach poszczególne leki są stosowane. W związku z powyższym, w przypadku uwzględniania w analizie kolejnej linii terapii konieczne byłoby w jej przypadku przyjęcie uśrednionego kosztu, którego różnicowanie pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym analizy byłoby nieuzasadnione.

Zgodnie z opinią Światowej Organizacji Zdrowia oraz Parlamentu Europejskiego, WZW typu C postrzegane jest jako poważny, narastający problem zdrowotny, przede wszystkim z powodu liczby chorych, ich wieku oraz powikłań związanych z chorobą. Według obu organizacji, należy pilnie podejmować działania zmierzające do zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się epidemii oraz wprowadzenia i udostępnienia pacjentom skutecznych form leczenia. Również w Polsce zapobieganie WZW typu C zostało wpisane w ramy Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. Jednym z działań mogących zmniejszyć ryzyko rozprzestrzeniania się pWZW-C w Polsce może być poszerzenie spektrum terapeutycznego dla pacjentów o nowe terapie bezinterferonowe. Zwiększenie konkurencyjności w leczeniu pWZW-C skutkować powinno w przyszłości możliwością obniżenia kosztów samej terapii. Wyniki niniejszej analizy finansowej wskazują na oszczędności płatnika publicznego wynikające bezpośrednio z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla grazoprewiru/elbaswiru. Refundacja grazoprewiru/elbaswiru może pozwolić na wyleczenie, przy tym samym budżecie, o kilkuset pacjentów więcej niż jest to możliwe przy zastosowaniu aktualnie dostępnych terapii.

8. OGRANICZENIA

- W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania II linii terapii bezinterferonowej. Skuteczność ocenianej interwencji jest porównywalna ze skutecznością interwencji już stosowanych a co za tym idzie liczba pacjentów uzyskująca SVR12 w scenariuszu istniejącym i nowym jest porównywalna, tak więc brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych będzie miał marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych w Polsce. Wykorzystane w szacowaniu dane pochodzą z krótkiego okresu i obejmują czas, w którym nowe terapie dopiero wchodzi na polski rynek. Trudno przewidzieć w jakim kierunku rozwinię się ich dalsza sprzedaż, więc rzeczywista liczba pacjentów którzy podejmą leczenie może różnić się od prognozowanej.
- Udziały leków w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych substancji. Dostępne dane raportowane są zbiorczo i nie przedstawiają wartości w zależności np. od genotypu wirusa. Stąd oszacowane udziały zależne od genotypu mogą się różnić od rzeczywistych udziałów leków w rynku.
- Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia GZR/EBR, w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku, przyjęto założenie, że rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej. Niepewność przyjętej wartości sprawdzono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której (między innymi) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować terapię GZR/EBR. Pozwoliło to na wskazanie maksymalnego wpływu decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika.
- Koszt asuneprewiru (stosowanego w skojarzeniu z DCV u pacjentów zakażonych genotypem 1b) nie jest znany. W analizie przyjęto, że lek ten dostarczany jest razem z daklataswirem w ramach zawartej umowy RSS i przypisano mu zerowy koszt.
- W przeprowadzonej analizie klinicznej jedynym komparatorem dla GZR/EBR jest terapia OMB/PAR/RIT±DAS±RBV, stąd wyniki dotyczące skuteczności dostępne są tylko dla tych dwóch leków. W analizie BIA rozważono możliwość stosowania wszystkich leków aktualnie finansowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej. Skuteczności pozostałych leków (DCV+ASV, SOF/LDV oraz SOF+RBV+PegIFN) zaczerpnięto z charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych. W przypadku terapii z wykorzystaniem preparatu DCV w ChPL nie podano skuteczności stosowania leku w skojarzeniu z ASV a w analizie przyjęto skuteczność schematu DCV+SOF. Skuteczność stosowanych terapii wykorzystano w analizie jedynie w celu oszacowania kosztu stanu zdrowia pacjentów (SVR/bezSVR), koszt ten jest niski i ma znikomą wpływ na wyniki analizy.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wojciechowski P. Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2016.
2. Wojciechowski P. Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2016.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (10.10.2016)c).
4. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (7.7.2016)d).
5. Pochopień M, Zuchnicka R. Analiza ekonomiczna. Grazoprewir (Zepatier®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4. HTA Consulting 2016.
6. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_educacyjna (9.9.2012)f).
7. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow (9.9.2012)g).
8. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;h; 23(12):1213–1217.
9. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011;i; (65):15–20.
10. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, i in. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimental HEPATOLOGY*. 2016;j; 2(4):144–148.
11. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, i in. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;k;.
12. Daklinza - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
13. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
14. Charakterystyka produktu leczniczego - Harvoni (sofosbuwir/ledipaswir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
15. Zepatier - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
16. Viekirax - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
17. Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (10.10.2016)q).
18. Kaczor, Pawlik, Wójcik, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey*. 2012r.
19. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. *Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; s; Berlin, Germany. .
20. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_naive_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf.
21. Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006;u; 15(3):453–462.

22. Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylovanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003;v; (4):
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (1.1.2015)w).
24. Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (9.9.2016)x).
25. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (6.6.2016)y).
26. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Zakład Higieny. Informacje o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach w Polsce w 2016 roku. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/index_mp.html.
27. Stan sanitarny kraju. Główny Inspektorat Sanitarny. <http://gis.gov.pl/> (9.9.2016)aa).
28. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (9.9.2016)ab).
29. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52014ii,6041.html> (9.9.2016)ac).
30. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html> (9.9.2016)ad).
31. Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html>.
32. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012;af; 66(4):575–580.
33. Raport GUS „Zdrowie i ochrona zdrowia 2014r.” <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2014-r-,1,5.html>.
34. Parda N, Rosińska M, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2013. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2015;ah; 69(2):257–261, 375–378.
35. Piaskowska J. Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna.
36. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/107828,wzw-typu-c-juz-niedlugo-wyleczalne-w-100>.
37. Raport przygotowany na Światowy Dzień Wirusowych Zapaleń Wątroby – 28 lipca 2013. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/%8Cwiatowy%20Dzie%F1%20Wirusowych%20Zapale%F1%20W%20B9troby.pdf (4.4.2014)ak).
38. Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, i in. Results of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C: experience of Poznan centre. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej (Online)*. 2012;al; 66:339–347.
39. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; am; Berlin, Germany. .
40. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;an; 31 Suppl 2:1–3.
41. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013;ao; 67(1):11–16, 99–103.
42. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007;ap; 46 (Suppl 1):S217–S218.
43. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju - badanie wielośrodkowe. *Hepatology Polska*. 2000;aq; (7):53–55.
44. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008;ar; (62):163–169.

45. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;as; (59):651–660.
46. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009;at; 63(4):501–504.
47. Stanczak J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology*. 1999;au; (31):574.
48. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia*. 2007;av; (7):77–79.
49. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, i in. The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;aw; 43:13–16.
50. Papadopoulos N, Manolakopoulos S, Deutsch M, i in. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;ax; 25(5):587–593.
51. Talal AH, LaFleur J, Hoop R, i in. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;ay; 37(4):473–481.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki stosowane w leczeniu pWZW-C w ramach obowiązującego programu lekowego [3] 15
Tabela 2.	Aktualna liczebność populacji docelowej..... 16
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku (dane na dzień 26.09.2016)..... 16
Tabela 4.	Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi 18
Tabela 5.	Zalecany czas trwania leczenia produktem Harvoni oraz zalecane równoczesne stosowanie RBV u określonych podgrup pacjentów 18
Tabela 6.	Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Viekirax i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów..... 19
Tabela 7.	Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Exviera i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów.....20
Tabela 8.	Zalecane produkty lecznicze do podawania w skojarzeniu z produktem Daklinza i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów.....20
Tabela 9.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie 24
Tabela 10.	Liczba zgłoszonych przypadków WZW typu C w Polsce w poszczególnych latach. 28
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych..... 30
Tabela 12.	Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia pWZW-C..... 32
Tabela 13.	Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C w I połowie 2016 roku 33
Tabela 14.	Epidemiologia WZW-C 33
Tabela 15.	Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku..... 34
Tabela 16.	Liczba sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych NFZ 35
Tabela 17.	Średnia dawka PegIFN na podstawie zawartości opakowania oraz liczby sprzedanych opakowań..... 36
Tabela 18.	Liczba sprzedanych mcg na podstawie danych sprzedażowych NFZ..... 36
Tabela 19.	Kwota refundacji na poszczególne substancje refundowane w ramach programu lekowego B.2. [w zł]..... 37
Tabela 20.	Wysokość zawartych kontraktów w ramach programu lekowego B.2. [w zł] 37
Tabela 21.	Odsetek wydatków na PegIFN alfa-2a przypadający na leczenie WZW B 38
Tabela 22.	Liczba sprzedanych mcg stosowanych w terapii pWZW-C 38
Tabela 23.	Liczba zrefundowanych tygodni terapii..... 39
Tabela 24.	Średni czas trwania leczenia interferonami w programie lekowym..... 39
Tabela 25.	Liczba pacjentów na podstawie liczby zrefundowanych opakowań interferonów 39
Tabela 26.	Populacja pWZW-C..... 39
Tabela 27.	Populacja pWZW-C na podstawie danych dotyczących sprzedaży interferonów..... 40
Tabela 28.	Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – na podstawie programu lekowego B.2..... 40
Tabela 29.	Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71..... 41
Tabela 30.	Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków 41
Tabela 31.	Liczba sprzedanych dziennych dawek 41
Tabela 32.	Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71..... 42
Tabela 33.	Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C (2016) 43
Tabela 34.	Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C..... 44
Tabela 35.	Liczebność populacji docelowej – na podstawie programu lekowego B.71 45
Tabela 36.	Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie różnych źródeł danych..... 45
Tabela 37.	Liczebność populacji docelowej 46

Tabela 38.	Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą.....	47
Tabela 39.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym.....	48
Tabela 40.	Rozpowszechnienie grazoprewiru/elbaswiru w kolejnych miesiącach analizy	49
Tabela 41.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym	49
Tabela 42.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych – analiza wrażliwości, wariant C1 i C2 ...	50
Tabela 43.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych – analiza wrażliwości, wariant C3.....	51
Tabela 44.	Efektywność terapii bezinterferonowych – na podstawie wyników analizy klinicznej	52
Tabela 45.	Efektywność terapii bezinterferonowych – na podstawie ChPL [12–14].....	53
Tabela 46.	Czas terapii w zależności od stosowanego schematu leczenia.....	53
Tabela 47.	Dawkowanie terapii	54
	55
	55
Tabela 50.	Ceny leków stosowanych w terapii pWZW-C w ramach programu lekowego.	56
Tabela 51.	Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie	57
Tabela 52.	Koszty leczenia działań niepożądanych	58
Tabela 53.	Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii.....	59
Tabela 54.	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	59
Tabela 55.	Koszty stanów zdrowia	60
Tabela 56.	Koszty monitorowania terapii.....	61
Tabela 57.	Koszty monitorowania uwzględnione w analizie.....	61
Tabela 58.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy– scenariusz istniejący	63
	64
Tabela 60.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	64
Tabela 61.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	65
Tabela 62.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, ..	65
Tabela 63.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, ..	66
	66
	67
	68
	68
	69
	69
	70
	70
	71
	71
Tabela 74.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Zepatier® ze środków publicznych.....	72
	77
Tabela 76.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	88
Tabela 77.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	90

		91
		92
		93
		93
Tabela 82.	Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej	95
Tabela 83.	Struktura genotypów HCV w badaniach Panasiuk 2013 i Flisiak 2016	96
Tabela 84.	Struktura genotypów HCV wykorzystana w analizie.....	96
Tabela 85.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich	97
Tabela 86.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich	97
Tabela 87.	Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α /RBV	98

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 76.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
• Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.5.1
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.0
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.2.5.2, 2.6, 3.1
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.1.3
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz.3.2
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3.3
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4, 3

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 6.3	
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 ust. 1 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.	Rozdz. 2.5.2
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	■
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.11
§ 6.6	
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
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdz. 9

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

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

Tabela 77.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		I rok	II rok	III rok	
Liczebność populacji pacjentów z WZW-C w Polsce	Wariant A0	5 734	5 734	5 734	Rozdział 2.5.2.3
	Wariant A1	7 342	7 342	7 342	
	Wariant A2	4 126	4 126	4 126	
Struktura włóknienia wątroby	Wariant B0	Flisiak 2016			Rozdział A.2.2
	Wariant B1	Średnia z pozostałych badań			
Rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej	Wariant C0	rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej			Rozdział 2.6.3
	Wariant C1	GZR/EBR stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu aktualnym wszyscy pacjenci stosują najtańszy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy			
	Wariant C2	GZR/EBR stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu aktualnym wszyscy pacjenci stosują najdroższy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy			
	Wariant C3	rozpowszechnienie GZR/EBR będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec drugiego roku analizy stosowany był przez jedną czwartą pacjentów z populacji docelowej			
Koszt interferonów	Wariant D0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (koszt PegIFN α 2a w analizie podstawowej oraz koszt PegIFN α 2b w analizie wrażliwości)			
	Wariant D1				
Koszty stanów zdrowia	Wariant E0	Kaczor 2012			Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (szczegółowe wartości znajdują się w Tabeli 55)
	Wariant E1	Orlewska 2003			
	Wariant E2	Simon 2006			
Czas oczekiwania na odpowiedź SVR	Wariant F0	12 tygodni			Rozdział 2.7
	Wariant F1	24 tygodnie			
Długość terapii GZR/EBR	Wariant G0	12 tygodni			Rozdział 2.8
	Wariant G1	16 tygodni (u pacjentów z genotypem 1a lub 4)			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

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

[Redacted Table]

A.1.3. Podsumowanie

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku [redacted] mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR (wariant C2), liczebności populacji docelowej (wariant A2) oraz struktury zwłóknienia wątroby (wariant B1). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) oszczędności płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięcio- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio. Zakładając najmniejsze oszacowanie liczebności populacji docelowej (wariant A2) oszczędności zmniejszą się o około 28% w każdym roku analizy zaś uwzględniając strukturę włóknienia wątroby na podstawie starszych badań (wariant B1) oszczędności zmniejszą się o około 30% w każdym roku analizy. Scenariusz C2 stanowi wariant maksymalny analizy zaś scenariusz B1 to wariant minimalny analizy.

W przypadku [REDACTED] największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii GZR/EBR. Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C2) nastąpi jakościowa zmiana wyników – pojawią się oszczędności po stronie płatnika / płatnika i pacjentów. Natomiast przyjęcie założenia, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszą z aktualnie dostępnych terapii przeciwwirusowych zaś w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczenia będą z wykorzystaniem GZR/EBR (wariant C1) wydatki inkrementalne płatnika wzrosną dziewięciokrotnie (w pierwszym roku analizy) oraz pięcio- i czterokrotnie w drugim oraz trzecim roku analizy odpowiednio.

A.2. Charakterystyka populacji docelowej

Na potrzeby analizy BIA niezbędne było określenie wartości następujących parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów:

- genotyp wirusa HCV,
- poziom zwłóknienia wątroby,
- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z polskich badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [5].

A.2.1. Genotyp wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [40]. Podział pacjentów ze względu na genotyp wirusa HCV przeprowadzony został w oparciu o dane z polskich badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [5].

W większości odnalezionych badań rozkład genotypów raportowany był w czterostopniowej skali od GT1 do GT4, nie uwzględniając genotypu 5 oraz 6. Tylko w dwóch odnalezionych badaniach (Panasiuk 2013 [41], Flisiak 2016 [10]) raportowano pełną sześciostopniową skalę. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 82, Tabela 83).

Tabela 82.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a			
			1	2	3	4
Berak 2007 [42]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	237	89% ^b	11%	-	-

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a			
			1	2	3	4
Brojer 2000 [43]	dorośli zakażeni WZW-C, z HCV RNA	286	83%	0%	16%	1%
Brojer 2008 [44]	dawcy krwi (2007)	74	74%	0%	21%	5%
Juszczak 2005 [45]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	466	87%		13%	
Łapiński 2009 [46]	pacjenci zakażeni WZW-C	673	67%	0	26%	6%
Stańczak 1999 [47]	pacjenci z WZW-C	1385	93%	1%	3%	3%
Tyczyno 2007 [48]	dorośli zakażeni WZW-C	358	81%	0%	15%	4%
Gowin 2015 [49]	dorośli zakażeni WZW-C	1159	86%	0%	10%	4%

a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami; b) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 2 i 3; c) przeskalowane, gdyż u części pacjentów raportowano mieszany genotyp

Tabela 83.
Struktura genotypów HCV w badaniach Panasiuk 2013 i Flisiak 2016

Publikacja	Rozpowszechnienie genotypu						
	1a	1b	2	3	4	5	6
Panasiuk 2013	2,17%	84,47%	0,00%	8,50%	4,76%	0,00%	0,10%
Flisiak 2016	3,18%	81,72%	0,21%	11,36%	3,46%	0,01%	0,05%

Przeskalowano wartości, gdyż u części pacjentów raportowano mieszany genotyp

W analizie wykorzystano dane z publikacji Flisiak 2016, gdyż jest to badanie nowsze, dane dotyczą pacjentów zdiagnozowanych między 1 stycznia 2013 roku a 31 marca 2016 roku, zatem najlepiej przedstawiają rzeczywistość. W celu określenia odsetka pacjentów z poszczególnymi genotypami dane z publikacji Flisiak 2016 skompilowano z danymi sprzedażowymi. Oszacowane w ten sposób odsetki wydają się najbardziej wiarygodne. Szczegółowe obliczenia i metodykę przedstawiono w rozdziale 2.5.2.2.2. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane odsetki (Tabela 84).

Tabela 84.
Struktura genotypów HCV wykorzystana w analizie

Genotyp	1a	1b	2	3	4	5	6
Wartość	3,19%	84,55%	0,17%	9,23%	2,81%	0,01%	0,04%

A.2.2. Poziom zwłóknienia wątroby

Stopień zwłóknienia wątroby ocenia się zazwyczaj w specjalnie opracowanej 5-punktowej skali, gdzie brak zwłóknienia ocenia się jako 0 (F0), a wyrównaną marskość wątroby jako 4 (F4). Poziom zwłóknienia choroby determinuje czas stosowania leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z pWZW-C (patrz Tabela 46). Parametr ten został wykorzystany w analizie do określenia rozkładu pacjentów ze względu na zaawansowanie zmian wątrobowych co ma wpływ na:

- długość leczenia poszczególnymi schematami,
- stosowany schemat leczenia (\pm RBV),

- koszty stanów zdrowia pacjentów.

Podział pacjentów ze względu na poziom zaawansowania przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [5]. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że określona struktura populacji jest identyczna w obrębie poszczególnych genotypów. W rzeczywistości, odsetki pacjentów z określonym stopniem włóknienia wątroby mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi genotypami, ze względu na różne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie i wynikające stąd odmienne ryzyko rozwinięcia się powikłań przewlekłego WZW C. Zestawienie odnalezionych danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 85).

Tabela 85.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Juszczyk 2004	97	13,4%	40,2%	34,0%	11,3%	1,0%
Juszczyk 2005	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołąkowska 2008	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kaczor 2012	813	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielewicz 2015	62	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Flisiak 2016	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Pierucka 2016	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%

W analizie podstawowej uwzględniono rozkład włóknienia z najbardziej aktualnego badania Flisiak 2016, które jednocześnie raportuje najwyższy spośród prezentowanych odsetek pacjentów z marskością – 58%. Ze względu na rozbieżności w rozkładzie włóknienia wątroby raportowane w innych odnalezionych badaniach, w analizie wrażliwości uwzględniono rozkład włóknienia określony na podstawie badań Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołąkowska 2008, Kaczor 2012 oraz Kozielewicz 2015. W powyższej średniej nie uwzględniono badania Pierucka 2016, gdyż uwzględnienia jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych. Pozostałe badania natomiast włączały zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych jak i wcześniej leczonych. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie.

Tabela 86.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

Wariant analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Analiza podstawowa	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Analiza wrażliwości (wariant B1)	5,3%	30,1%	34,3%	18,4%	12,0%

A.2.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii IFN

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia oparta na grazoprewirze/elbaswirze możliwa jest do stosowania również u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami. Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN wykorzystano do oszacowania liczebności populacji docelowej opartej na danych sprzedażowych dotyczących interferonów.

Ze względu na brak danych dotyczących liczb pacjentów z pWZW-C w Polsce niekwalifikujących się do terapii IFN, odpowiedni odsetek uzyskano z badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego pod tym kątem niesystematycznego przeszukania literatury (Tabela 87). Zidentyfikowano dwie publikacje raportujące odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu pegylowanego lub rybawiryny. Na podstawie opublikowanych danych brak jest możliwości jednoznacznego określenia liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu pegylowanego, zatem odsetki mogą być zawyżone. Z drugiej strony do wnioskowanej terapii kwalifikowani są również pacjenci z nietolerancją do stosowania interferonu pegylowanego. W odnalezionych badaniach nie raportowano takich danych, w konsekwencji przyjęty odsetek może być zaniżony.

Tabela 87.
Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α /RBV

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów z pWZW-C	Przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN α /RBV
Papadopoulos 2013 [50]	Grecja	798	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana depresja, psychoza, padaczka, niekontrolowane choroby autoimmunologiczne, ciąża, niechęć do przestrzegania zaleceń dot. antykoncepcji, używanie alkoholu, niewyrównana marskość wątroby, ciężka niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc 	30 (3,8%)
Talal 2013 [51]	USA	45 690	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane drgawki, umiarkowana lub ciężka retinopatia, dekompensacja wątroby, ciężka depresja z próbą samobójczą, ostry zawał mięśnia sercowego, hemoglobinopatie, ostre zespoły wieńcowe, choroba dwubiegunowa, neutrofile < 750 komórek/mm³, hemoglobina < 10g/dl, trombocyty < 50 000 komórek/mm³, historia przeszczepu nerki, historia przeszczepu narządu innego niż wątroba i nerka, ciąża 	7 903 (17,3%)

Znaczną część przeciwwskazań raportowanych w badaniu Talal 2013 [51] stanowiły stany przejściowe, m.in. anemia (34% wszystkich przeciwwskazań), która w praktyce klinicznej jest możliwa do wyleczenia

oraz cięża (11% wszystkich przeciwwskazań). Ponadto, anemia nie stanowi przeciwwskazania do stosowania PegIFN α , a jedynie dla RBV. W badaniu Papadopoulos 2013 [50] anemia nie została uwzględniona (Tabela 87). Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, przyjęcie odsetka z publikacji Talal 2013 może wiązać się z zawyżeniem liczby pacjentów kwalifikujących się do projektowanego programu lekowego.

A.3. Opis źródeł danych wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy rozważano wykorzystanie następujących źródeł danych:

- polskie badania epidemiologiczne, badania obserwacyjne oraz rejestry odnalezione w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet,
- dane epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny (PZH [26]),
- dane epidemiologiczne Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS [27]),
- dane sprzedażowe raportowane przez NFZ [4].

Poniżej dokonano krótkiej charakterystyki dostępnych źródeł danych.

Dane Państwowego Zakładu Higieny

W dwutygodniowych oraz rocznych raportach publikowanych przez Państwowy Zakład Higieny znajdują się informacje o zarejestrowanych przypadkach zachorowań na wybrane choroby zakaźne w Polsce. Raporty dostarczają m.in. informacji o dynamice występowania WZW-C w Polsce. Meldunki epidemiologiczne publikowane są od 1997 roku, odkąd WZW-C rejestrowane jest jako odrębna jednostka chorobowa. Do roku 2005 zgłaszano wyłącznie przypadki objawowe, od roku 2006 zaczęto rejestrować wszystkie nowo wykryte przypadki zakażenia WZW-C (niezależnie od obecności objawów klinicznych). W 2009 roku wprowadzono nową definicję kwalifikacji zgłoszeń WZW-C – rejestrowane są zarówno przypadki objawowe, jak i bezobjawowe, ale z uściślonymi kryteriami laboratoryjnymi (konieczność potwierdzenia testów przesiewowych w kierunku wykrycia swoistych przeciwciał przeciw HCV lub wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowicy krwi). W 2014 roku zaktualizowano definicję z roku 2009 poprzez wprowadzenie dodatkowego kryterium laboratoryjnego (wykrycie antygenu rdzeniowego HCV).

Dane epidemiologiczne Głównego Inspektoratu Sanitarnego

Główny Inspektorat Sanitarny publikuje corocznie raport „Stan sanitarny kraju” przygotowywany na podstawie informacji przesłanych przez państwowe, wojewódzkie, powiatowe i graniczne inspektoraty sanitarne. W raporcie zawarte są między innymi informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w zakresie chorób zakaźnych, w tym WZW-C.

Dane sprzedażowe raportowane przez NFZ

Zgodnie z wymogami ustawy refundacyjnej od połowy roku 2012 na stronach NFZ dostępne są dane dotyczące wielkości sprzedaży poszczególnych leków, z uwzględnieniem sprzedaży ich poszczególnych opakowań. Dane te dostępne są także za pośrednictwem Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro [52]). We wcześniejszym okresie, tj. do połowy roku 2012 dane raportowane przez NFZ były raportowane w inny sposób (nie raportowano sprzedaży poszczególnych opakowań a jedynie wartość refundacji substancji wyrażone w złotych). W latach 2011–2012 (do połowy roku) przedstawiano dane o wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych (nazywanych w tamtym czasie terapeutycznymi programami zdrowotnymi) bądź chemioterapii – dane te przedstawione są w postaci kwoty refundacji. Dane o wartości sprzedaży wybranych substancji czynnych (generujących najwyższe koszty dla płatnika publicznego) za lata 2008–2010 znajdują się w rocznych sprawozdaniach z działalności NFZ. Powyższe dane posłużyły do wyznaczenia udziałów między interferonami stosowanymi w WZW typu B i C oraz chemioterapii.