

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**DAKLATASWIR (DAKLINZA®) W SKOJARZENIU
Z SOFOSBUWIREM W TERAPII BEZINTERFERONOWEJ
DOROSŁYCH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM
ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C WYWOŁANYM HCV
O GENOTYPIE 3 BEZ OBECNOŚCI MARSKOŚCI WĄTROBY**

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: styczeń 2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

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

[REDACTED]

metodyka analizy, koordynacja prac

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Stan aktualny	13
1.4. Interwencja oceniana	16
1.5. Interwencje opcjonalne	16
1.6. Założenia analizy	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	21
2.2. Forma analizy.....	21
2.3. Perspektywa analizy	22
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.5. Populacja	22
2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji docelowej	43
2.7. Czas trwania terapii.....	44
2.8. Skuteczność terapii bezinterferonowych.....	45
2.9. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.....	45
2.10. Koszty.....	46
2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej	51
2.12. Analiza wrażliwości	51
3. WYNIKI ANALIZY	53
3.1. Populacja docelowa	53
3.2. Scenariusz istniejący.....	54
3.3. Scenariusz nowy	56
3.4. Wydatki inkrementalne.....	58
3.5. Podsumowanie.....	60
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	62
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	62
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	62
5. PODSUMOWANIE	64

6. WNIOSKI	67
7. DYSKUSJA	68
8. OGRANICZENIA.....	71
9. BIBLIOGRAFIA	72
10. SPIS ELEMENTÓW	75
10.1. Spis tabel	75
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	78
ANEKS A.....	80
A.1. Analiza wrażliwości	80
A.2. Charakterystyka populacji docelowej	85
A.3. Opis źródeł danych wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej	88

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
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
PL	Program lekowy
PZH	Państwowy Zakład Higieny
RBV	Rybawiryna
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

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 jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach proponowanego programu lekowego preparatu Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

■ 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 DCV będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową.

Populację docelową analizy stanowią chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażeni wirusem o genotypie 3, bez obecności marskości wątroby kwalifikujący się do leczenia przeciwwirusowego w ramach proponowanego programu lekowego.

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 rozkład pacjentów ze względu na genotyp uzyskany na podstawie danych epidemiologicznych. Założono, że w horyzoncie analizy wpływu na budżet liczba pacjentów leczonych przeciwwirusowo będzie stała.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków przeciwwirusowych, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty działań niepożądanych, koszty stanu zdrowia.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania DCV w leczeniu przewlekłego WZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. W scenariuszu nowym założono, że rozpowszechnienie DCV w populacji docelowej będzie takie samo, jak aktualne rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b.

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.

W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka, [REDAKTOWANE] Wydatki w scenariuszu prognozowanym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów stosujących daklataswir.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących daklataswir wynosi 8 w każdym roku analizy.

Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniesie około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniesie około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,69 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 14,88 mln zł w drugim roku oraz do 15,03 mln zł w trzecim roku. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,76 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 15,03 mln zł w drugim roku oraz 15,24 mln zł w trzecim roku.

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,55 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,74 mln zł w drugim roku oraz do 50,89 mln zł w trzecim roku. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,62 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,89 mln zł w drugim roku oraz 51,10 mln zł w trzecim roku.

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

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] zł w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] mln zł w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku.

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. 3% pacjentów stosuje DCV a pozostali schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się około [REDACTED] w pierwszym roku analizy, oraz około [REDACTED] w drugim i trzecim roku analizy. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED], natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. [REDACTED] pacjentów stosuje DCV oraz ok. [REDACTED] schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się o około [REDACTED]. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED], natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

Wariant minimalny analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, stanowi wariant B1 w którym założono, że aktualnie jedyną opcją leczenia pacjentów z GT3 jest schemat

SOF+RBV. Wariant maksymalny analizy to wariant A1 uwzględniający maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej..

■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku uwzględnienia proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków płatnika jest niewielki w porównaniu do aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez marskości wątroby (około █████, tj. wzrost wydatków o około █████ w porównaniu do około 15 mln zł wydatków całkowitych w scenariuszu istniejącym). Ponadto schemat DCV+SOF charakteryzuje się wyższą skutecznością od obecnie dostępnych terapii leczenia (SOF+RBV oraz SOF+PegIFN+RBV).

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach proponowanego programu lekowego preparatu Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (łac. *hepatitis viralis chronica C*, ang. *chronic viral hepatitis C*, pWZW C) klasyfikowane według ICD-10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo-zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). pWZW C jest kontynuacją ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [1]

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój przewlekłego WZW C jest wirus HCV. Do zakażenia wirusem może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania i podczas przyjmowania narkotyków. Ponadto wskazuje się inne czynniki ryzyka rozwoju pWZW C:

- znaczna ilość przetoczzonej krwi,
- bezobjawowy przebieg ostrej WZW C,
- wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [1]

Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa HCV (cyfry 1–6). W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia oraz jakość odpowiedzi na terapie lekowe i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [1]

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych.

Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są metody nieinwazyjne obejmujące metody obrazowania wątroby: elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) czy też metody laboratoryjne np. FibroTest (biochemiczny test T), wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test). W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in. skalę Scheuer'a lub skalę METAVIR określającą stopień włóknienia w 5 stopniowej skali F0–F4. [1]

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 20% do 40% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską, brak koinfekcji HIV. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do jedynie 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest rozpoczęcie leczenia anty-HCV. [1]

Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom miększu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej, powodując zmiany właściwości fizykochemicznych i powstawania blizny łącznotkankowej w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, nadciśnienie wrotne, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przełyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany skutkują marskością wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w miększu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. [1]

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anty-HCV u 0,9%–1,9% Polaków, natomiast obecność HCV RNA we krwi, co świadczy o aktywnym zakażeniu, potwierdzono u 0,6% osób. Zatem u około 200 tys. (niektóre dane wskazują nawet na 279 tys.) dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych nie jest świadoma choroby. [1]

Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [1]

1.3. Stan aktualny

Leczenie ma na celu eliminację HCV z ustroju, a dobór terapii zależy między innymi od genotypu wirusa zidentyfikowanego u chorego, a także stopnia zaawansowania choroby. Substancje przedstawione poniżej (Tabela 1) podaje się najczęściej w schematach dwu- i trójlekowych. Zakażenie określonym genotypem wirusa HCV determinuje zarówno dobór jak i czas trwania terapii. [1]

Tabela 1.
Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016)

Grupy leków	Klasy	Substancja
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. DAA – <i>Direct Acting Antivirals</i>)	Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)
		Ledipaswir (LDV)
		Ombitaswir (OBV)
		Elbaswir (EBR)
	Inhibitory NS5B	Dazabuwir (DSV)
		Sofosbuwir (SOF)
		Asunaprewir (ASV)
		Boceprewir (BOC)
		Parytaprewir (PTV)
	Inhibitory NS3	Symeprewir (SMV)
		Telaprewir (TVR)
		Grazoprewir (GZR)
		PEG IFN α -2a
Interferony	Interferony pegylowane alfa (PegIFN α)	PEG IFN α -2b
		Rybawiryra (RBV)
Inne	x	

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 pWZW C wywołanego HCV GT3 finansowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”,
- „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)” [2].

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. [2]

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

Tabela 2.
Leki stosowane w leczeniu pWZW C w ramach obowiązującego programu lekowego [2]

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

Aktualna liczebność populacji docelowej w roku 2016

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 NFZ 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 3 w roku 2016 w Polsce. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi aktualnie 244 osoby.

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	244

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. [3] 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. 457,44 mln zł zaś łączna kwota kontraktów związanych z procedurami wykonywanymi w ramach wyżej wymienionych programów lekowych wynosi ok. 20,94 mln zł. Oznacza to, że aktualnie wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z pWZW C wynoszą 478,38 mln zł. Powyższe wydatki dotyczą leczenia pacjentów o dowolnym genotypie, zaś populacja docelowa analizy obejmuje wyłącznie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3. Uwzględniając fakt, iż pacjenci z GT3 stanowią ok. 9,5% (odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2.2) populacji pacjentów z pWZW C można oszacować, że aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około 45,64 mln zł rocznie.

Obecnie daklataswir refundowany jest w leczeniu WZW C u pacjentów z GT1b. W celu oszacowania wartości umów przypadającej na finansowanie leczenia daklataswirem wykorzystano informacje raportowane w komunikacie DGL dotyczące wielkości kwoty refundacji jednostkowych leków w programach lekowych. Zgodnie z powyższymi danymi za okres od stycznia do września 2016 na refundację daklataswiru wydano ok. 5,7 mln zł zaś łącznie na wszystkie leki w programie B.71. wydano ok. 253,9 mln zł. Oznacza to, że wydatki na daklataswir stanowią 2% wszystkich wydatków. Zakładając, że 2% wartości umów zawartych przez NFZ na program lekowy B.71. przypada na terapię daklataswirem oszacowano, że aktualne wydatki związane z finansowaniem daklataswiru wynoszą 10,12 mln zł.

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Program lekowy B.2.	Program lekowy B.71.
Kwota kontraktów zawarta przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku	Leki: 20,87 mln zł Procedury: 4,73 mln zł	Leki: 436,56 mln zł Procedury: 16,21 mln zł
	Razem: 452,78 mln zł	

Parametr	Program lekowy B.2.	Program lekowy B.71.
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	45,64 mln zł ^a	
Aktualne wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej interwencji	10,12 mln zł	

a) Oszacowana wartość może być zawyżona ze względu na fakt, iż ok. 60% wydatków w programie B.2. ponoszonych jest na TEL, który może być stosowany tylko w GT1. W związku z powyższym przypuszczalnie mniej niż 6,9% wydatków na program B.2. przypada na leczenie pacjentów z GT3.

1.4. Interwencja oceniana

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®).

Zalecana dawka produktu leczniczego Daklinza® wynosi 60 mg raz na dobę; należy ją przyjmować doustnie, niezależnie od posiłków. Produkt leczniczy Daklinza® musi być stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Schemat dawkowania i czas leczenia zależy od genotypu pacjenta oraz zaawansowania zwłóknienia wątroby:

- pacjenci ze stwierdzonym genotypem 3 bez marskości wątroby powinni stosować DCV+SOF przez 12 tygodni,
- pacjenci ze stwierdzonym genotypem 3 z marskością wątroby powinni stosować DCV+SOF±RBV przez 24 tygodnie.

Aktualnie produkt leczniczy Daklinza® nie jest finansowany ze środków publicznych w terapii HCV u pacjentów z genotypem 3, jest natomiast finansowany (w skojarzeniu z asuneprewirem) ze środków publicznych u pacjentów z genotypem 1b w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”.

Szczegółowa charakterystyka daklataswiru przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

1.5. Interwencje opcjonalne

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być lek, który w praktyce klinicznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię. Aktualnie w Polsce tylko terapia SOF+RBV±PegIFN finansowana jest w grupie pacjentów z populacji docelowej (pacjenci z przewlekłym WZW C o genotypie 3). Stąd w niniejszej analizie jedyną interwencją opcjonalną stanowi SOF+RBV±PegIFN. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę uwzględnionego komparatora.

Sofosbuwir w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW 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). [1]

Tabela 5.
Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Pacjenci z pWZW C GT3	SOF + RBV + PegIFN α	12 tygodni ^a
	SOF + RBV	24 tygodnie

a Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem (np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną).

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja terapii DCV 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.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem DCV w populacji pacjentów z GT3 bez obecności marskości wątroby (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, ze względu na fakt, że w przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz leczenia działań niepożądanych dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki przeciwwirusowe są wspólne z obu perspektyw.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 3.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Kompilując powyższe dane sprzedażowe, informacje odnośnie

dawkowania i długości leczenia oraz rozkład pacjentów ze względu na genotyp oszacowano liczbę pacjentów z WZW typu C z genotypem 3 w roku 2016 w Polsce. Założono, że w kolejnych latach analizy liczba ta nie ulegnie zmianie. Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie polskich badań obserwacyjnych i epidemiologicznych. Dawkowanie oraz czas stosowania terapii wnioskowanej przyjęto zgodnie z zapisami ChPL, zaś dla interwencji opcjonalnej zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego.

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 24 tygodniowego oczekiwania na odpowiedź SVR po którym sprawdzane jest, czy prowadzona terapia zakończyła się sukcesem, zdefiniowanym jako uzyskanie SVR24 (definiowanej jako niewykrywalne HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia terapii). W analizie BIA przyjęto 24-tygodniowy czas oczekiwania na odpowiedź SVR, ze względu na zapisy obowiązującego (projektu) programu lekowego mówiące o wykonaniu ostatniego oznaczenia wskaźnika PCR RNA (HCV RNA) po takim czasie od zakończenia terapii. Ponadto w analizie przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, nie nastąpi nawrót choroby.

Obecnie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C dla pacjentów z genotypem 3 dostępne są dwa schematy leczenia: SOF+RBV oraz SOF+RBV+PegIFN. Ze względu na brak danych wskazujących u jakiego odsetka pacjentów stosowane są powyższe schematy w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci stosują terapię skojarzoną SOF+RBV+PegIFN. W scenariuszu nowym założono, że rozpowszechnienie DCV u pacjentów z GT3 będzie takie samo, jak aktualne rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b.

W analizie przyjęto, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz. Zarówno w programie lekowym jak i w ChPL poszczególnych preparatów nie opisano możliwości ponownego leczenia pacjenta terapiami bezinterferonowymi w przypadku przerwania czy zakończenia niepowodzeniem leczenia. 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 SVR24. Co więcej nieskuteczność terapii dotyczy jedynie około 4–15% pacjentów, co przy wyznaczonej liczebności populacji docelowej oznacza, że mniej niż 28 osób wymagałyby ponownego leczenia.

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, faktyczna liczba pacjentów leczonych w danym roku analizy 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

umożliwiającego 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 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z WZW C w Polsce	Dane sprzedażowe NFZ	[3]
	Rozkład genotypów w populacji pacjentów z pWZW C	Flisiak 2016, dane sprzedażowe terapii bezinterferonowych	[3, 4]
	Poziom włóknienia wątroby w populacji pacjentów z WZW C	Flisiak 2016	[5]
Rozpowszechnienie	Udział poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym	Założenie, dane sprzedażowe NFZ	[3]
	Odsetek pacjentów stosujących DCV w scenariuszu nowym		
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii	ChPL, program lekowy	[6, 7]
	Dawkowanie		
	Skuteczność kliniczna i rzeczywista	Analiza ekonomiczna	[8]
Koszty	Koszt preparatu Daklinza®	Dane otrzymane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych leków	Obwieszczenie MZ, komunikaty DGL	[2, 3]
	Koszty działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna (koszty poszczególnych działań niepożądanych oraz częstość ich występowania w zależności od stosowanej interwencji)	[8]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ	[9]
	Koszty stanu zdrowia	Analiza ekonomiczna (koszty stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi SVR: Kaczor 2012, Orlewska 2003, Simon 2006) skompilowano ze skutecznością poszczególnych terapii	[10–12]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy dla daklataswiru jako pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.
1. 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.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 lipca 2017 roku.
3. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie terapią DCV+SOF±RBV w scenariuszu nowym.
4. 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.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania terapii DCV+SOF±RBV w populacji docelowej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu DCV+SOF±RBV w populacji docelowej ze środków publicznych.
7. 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.
8. 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 [13], 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 współpłacenia 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 daklataswir będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [14] 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 [15], 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 Daklinza® wskazany jest do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z genotypem 1, 3 oraz 4. [6]

Populację pacjentów, u których Daklinza® może być stosowana oszacowano analogicznie jak populację docelową niniejszej analizy przy uwzględnieniu danych sprzedażowych NFZ dotyczących terapii

bezinterferonowych w Polsce (patrz rozdz. 2.5.2). Otrzymane oszacowanie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczebność populacji u której wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji u której wnioskowana technologia może być stosowana, w tym	6075
GT1	5317
GT3	581
GT4	177

2.5.2. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 3 bez obecności marskości 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 [16], GIS [17]). Przeanalizowano także dane raportowane przez NFZ (Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia sprawozdania z wykonania planu finansowego NFZ za lata 2013–2015 [18–21], umowy zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok [3]) oraz odnalezione badania dotyczące chorobowości pWZW C w Polsce [22–25]. 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 włóknienia wątroby).

2.5.2.1. Oszacowania epidemiologiczne

2.5.2.1.1. Zapadalność

Dynamikę występowania WZW C w Polsce określono na podstawie danych dotyczących zapadalności na przewlekłe WZW 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 informacje gromadzone i przetwarzane przez odpowiednią jednostkę:

- meldunki PZH [16] – na podstawie zachorowań rejestrowanych w systemie nadzoru epidemiologicznego, publikowane meldunki tworzone są we współpracy z GIS;

- raport GIS [17] – na podstawie informacji przesłanych przez państwowe, wojewódzkie, powiatowe i graniczne inspektoraty sanitarne.

Pozostałe odnalezione dane to wtórne źródła informacji bazujące na 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 [24], Godzik 2012 [6]). 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” [26] dotyczący stanu zdrowia w Polsce ogólnie, w którym dane na temat liczby zachorowań na WZW C przedstawiono tylko fragmentarycznie;
- artykuł publikowany w Przeglądzie Epidemiologicznym „Hepatitis C in Poland in 2013” (Parda 2015 [27]), 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 [28]). opisująca sytuację epidemiologiczną WZW typów A, B i C w województwie łódzkim, oraz w całej Polsce. Dla każdego typu określono grupy ryzyka oraz liczbę nowo zgłoszonych przypadków w latach 2010-2014 oraz dla pierwszego półrocza roku 2015.

W tabeli poniżej przedstawiono dane zebrane z odnalezionych źródeł (Tabela 8). 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 antygeny 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 8.
Liczba zgłoszonych przypadków WZW typu C w Polsce w poszczególnych latach.

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015	Raport GUS
2005	-	-	-	2993	-	-
2006	-	-	-	3025	-	-
2007	-	-	-	2811		--
2008	-	-	-	2393		-
2009	-	1939	-	1969	2338^a	-
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	4277^d	-	-	-	-	-

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)

Dane raportowane w publikacjach źródłowych (PZH oraz GIS) są 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 roku odnotowano najwyższą jak dotąd wartość zapadalności wynoszącą 4 284 przypadki zachorowań na WZW C. W roku 2016 liczba ta utrzymuje się na podobnym poziomie.

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. [29] Z uwagi na fakt, iż w Polsce stopień wykrywalności HCV jest niski (jedynie ok. 17,5% [30]) 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 utrzymywana się będzie na poziomie z roku 2016 (tj. 4277 nowych przypadków rocznie, wartość z 2016 roku),
- przyjęto, że 80% osób spośród tych, u których rozpoznano chorobę rozpocznie leczenie przeciwwirusowe
- uwzględniono udział pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 (9,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2.2),
- uwzględniono udział pacjentów bez obecności marskości wątroby (ok. 42 %, odsetek na podstawie publikacji Flisiak 2016 [5]),

Podsumowanie liczby pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię przeciwwirusową przedstawiono poniżej (Tabela 9). 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 9.
Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Odsetek	2017	2018	2019
Liczba rozpoznań WZW C	-	4277	4277	4277
Pacjenci z przewlekłym WZW C	80%	3422	3422	3422
Pacjenci z genotypem 3	9,5%	326	326	326
Pacjenci bez marskości wątroby	42%	137	137	137

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 [18–20]) oraz z odnalezionych niesystematycznie publikacji [22–25].

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) [24]. 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 [25]. 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) [25].

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 [22, 23]. 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 [25]). Dokumenty PZH wskazują jednocześnie, że obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych ok. 30 tys. osób z aktywnym WZW typu C (por. Tabela 8), a więc wymagających leczenia przeciwwirusowego.

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (Uchwały Rady NFZ [18–20]), 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 10).

Tabela 10.
Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW 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 [18–20]
2014	7 092	-	
2015	5 440	2 476	

Należy zaznaczyć, że przedstawione powyżej liczby pacjentów niekoniecznie 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, zarejestrowany został kilkukrotnie. 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 11). 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 terapię interferonową, 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) leczenia byli w 2016 roku. Przepuszczalnie w kolejnych latach liczba pacjentów stosujących tylko interferony będzie maleć.

Tabela 11.
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 daklataswirem kwalifikować będą się jedynie pacjenci o genotypie 3. Po uwzględnieniu udziału pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 bez marskości wątroby (9,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2.2, 42% na podstawie publikacji Flisiak 2016 [5]) szacowana liczba pacjentów z populacji docelowej może wynosić około 0,5 tys. osób.

Tabela 12.
Epidemiologia WZW C

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce	230 tys.	Flisiak 2011 [24]
Liczba dotychczas rozpoznanych przypadków	ok. 100 tys.	Szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [25]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW typu C	ok. 30 tys.	PZH [31]
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia WZW C	ok. 7,9 tys. (wszyscy pacjenci), ok. 0,8 tys. (GT3), ok. 316 (F0-F3)	Uchwały Rady NFZ [18–20]

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia pWZW C	3798 (terapię bezinterferonową w I półroczu 2016 roku) 362 (GT3), 152 (F0-F3)	Uchwały Rady NFZ [21]

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”. [3] Sumaryczna kwota umów przypadająca na leki w programie B.71. wynosi 436 564 629 zł (Tabela 13) 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 styczeń – wrzesień 2016 [3]) – 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 13).

Tabela 13.
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 (styczeń - wrzesień 2016)	Udział wartości refundacji poszczególnych substancji	Szacowana wartość kontraktów w 2016 roku	Średni koszt terapii ^a	Liczba pacjentów
SOF	436 564 629 zł	25 361 661 zł	10,0%	43 609 210 zł	50 650,72 zł	861
DCV+ASV		5 677 311 zł	2,2%	9 762 099 zł	46 500,00 zł	210
DAS		11 138 931 zł	4,4%	19 153 319 zł	4 375,35 zł	4378
OMB/PAR/RIT		134 661 863 zł	53,0%	231 550 185 zł	53 668,32 zł	4314
SOV/LDV		77 051 657 zł	30,3%	132 489 816 zł	58 316,07 zł	2272
Razem		-	-	-	-	7657^b

a) średni koszt terapii wyznaczono w oparciu o tygodniowy koszt terapii (Tabela 45) oraz średni czas trwania terapii (Tabela 39), 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, SOV/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 7657 pacjentów z pWZW C. Powyższa wartość obejmuje pacjentów o dowolnym genotypie oraz poziomie zwłóknienia wątroby, natomiast do terapii daklataswirem kwalifikować będą się jedynie pacjenci o genotypie 3 oraz w stadium F0-F3. Po uwzględnieniu udziału pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 (9,5%, odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz. 2.5.2.2.2) oraz odsetka pacjentów w stadium zwłóknienia wątroby F0-F3 (42%, na podstawie publikacji Flisiak 2016 [5]) szacowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 306 osób.

2.5.2.2. Oszacowania sprzedażowe

Ze względu na formę finansowania leczenia pacjentów z przewlekłym WZW 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 [3]. 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 WZW 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 14).

Tabela 14.
Liczba sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych NFZ

Substancja	II połowa 2012	2012 ^a	2013	2014	I połowa 2015	2015 ^b
PegIFNα-2a	55 521	111 042	123 970	125 184	60 829	121 657
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 PegIFN α -2a oraz PegIFN α -2b liczbę sprzedanych opakowań (Tabela 15) przeliczono na liczbę sprzedanych mcg (Tabela 16).

Tabela 15.
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 16.
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

PegIFN α -2a refundowany jest zarówno w leczeniu WZW C, jak i WZW B. W celu oszacowania jaka część ze sprzedaży PegIFN α -2a przypada na leczenie WZW 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 17.

Tabela 17.
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 18,

Tabela 18.
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 WZW 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 WZW C, WZW B oraz chemioterapii, wydatki te

stanowią niewielki odsetek całkowitych wydatków na leczenie WZW C i brak jest możliwości oddzielenia wydatków na chemioterapię od wydatków na program lekowy).

- oszacowano jaką 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 19.
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 16) oszacowano liczbę sprzedanych mcg interferonów stosowanych tylko w terapii WZW C (Tabela 20).

Tabela 20.
Liczba sprzedanych mcg stosowanych w terapii WZW C

Substancja	2012	2013	2014
PegIFNα-2a	15 107 127	16 507 691	16 734 305
PegIFNα-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 wyznaczono jako średnią zawartość opakowania ważoną liczbą sprzedanych opakowań, patrz Tabela 15) oszacowano liczbę zrefundowanych, tygodniowych terapii (Tabela 21). Na podstawie kryteriów programu lekowego B.2. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” określono średnią liczbę tygodni leczenia peginterferonami w zależności od genotypu (Tabela 22). Należy zaznaczyć, że przyjęto uproszczone podejście i nie uwzględniono faktu, że od 2012 roku 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 WZW C stosujących terapię interferonami w latach 2012–2014 (Tabela 23), przy czym liczba ta jest prawdopodobnie zaniżona ze względu na opisane wyżej przyjęcie zawyżonego średniego czasu terapii peginterferonami.

Tabela 21.
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 22.
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	87,32%
GT2	24	24	0,18%
GT3	24	24	9,54%
GT4	48	48	2,91%
GT5	48	48	0,01%
GT6	48	48	0,04%
Średni czas leczenia [w tyg]	45,67	45,67	-

a) por. rozdz. 2.5.2.2.2

Tabela 23.
Liczba pacjentów na podstawie liczby zrefundowanych opakowań interferonów

Substancja	2012	2013	2014
PegIFN α -2a	1 923	2 102	2 130
PegIFN α -2b	872	754	719
Razem	2 795	2 855	2 850

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 24.
Populacja WZW C

Parametr	2012	2013	2014	2012	2013	2014
	Papadopoulos 2013			Talal 2013		
Liczba chorych na WZW C na podstawie sprzedaży interferonów	2 795	2 855	2 850	2 795	2 855	2 850
Odsetek z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami		3,6%			17,3%	
Populacja WZW C	2 895	2 957	2 952	3 279	3 349	3 343

Powyższe obliczenia wskazują, że w latach 2012–2014 liczba pacjentów z WZW C była stabilna. Jest to zgodne z analizą danych o liczbie rozpoznań WZW C w tym okresie (porównaj Tabela 8). Przymiśuszczalnie, gdyby nie wprowadzono nowego programu lekowego z wykorzystaniem terapii bezinterferonowych liczba leczonych pacjentów z WZW C nie zmieniałaby się. W związku z powyższym w wariantcie oszacowań na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży interferonów przyjęto założenie, że w kolejnych latach w Polsce leczonych przeciwwirusowo, w zależności od przyjętego odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonowej, będzie od 2 952 do 3 343 pacjentów z WZW C (wartości jak w roku 2014).

Tabela 25.
Populacja WZW C na podstawie danych dotyczących sprzedaży interferonów

Parametr	I rok	II rok	III rok
Populacja WZW C (Papadopoulos 2013)	2 952	2 952	2 952
Populacja WZW C (Talał 2013)	3 343	3 343	3 343

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 3 bez obecności marskości wątroby, zatem zgodnie z powyższymi szacunkami, przyjętym rozkładem genotypów (por. rozdz. 2.5.2.2.2) oraz wartościami uzyskanymi z badania Flisiak 2016 [5] liczebność populacji docelowej wynosi od 118 do 134 pacjentów rocznie (Tabela 26).

Tabela 26.
Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – na podstawie programu lekowego B.2

Populacja	na podstawie Papadopoulos 2013	na podstawie Talał 2013
GT3	282	319
F0-F3	118	134

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 27).

Tabela 27.
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 [3] dotyczące liczby sprzedanych opakowań nowych leków stosowanych w terapii bezinterferonowej. Analizując 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 – wrzesień 2016. Dane z tego okresu są stabilne, bądź wykazują tendencję wzrostową. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków

Nazwa leku	sty.16	lut.16	mar.16	kwi.16	maj.16	cze.16	lip.16	sie.16	wrz.16
Viekirax	726	869	851	908	1012	707	821	1047	881
Exviera	750	872	837	791	917	684	861	925	1163
Daklinza	40	46	54	62	121	74	86	133	117
Harvoni	52	147	211	393	425	645	716	671	704
Sovaldi	22	51	78	119	112	199	327	306	289

Liczby przedstawione w tabeli to zaokrąglone liczby opakowań

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

Tabela 29.
Liczba sprzedanych dziennych dawek

Substancja	sty.16	lut.16	mar.16	kwi.16	maj.16	cze.16	lip.16	sie.16	wrz.16
Viekirax	20336	24336	23823	25427	28323	19788	22994	29325	24662
Exviera	20994	24407	23439	22146	25664	19158	24106	25892	32556
Daklinza	1108	1288	1512	1736	3388	2072	2408	3724	3276
Harvoni	1459	4115	5919	10990	11890	18049	20060	18783	19723
Sovaldi	616	1428	2184	3332	3124	5572	9153	8571	8080

Na podstawie długości leczenia poszczególnymi substancjami określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktu leczniczego (patrz Tabela 39), przy uwzględnieniu rozkładu na genotypy (patrz Tabela 76) oraz stopnie zwłóknienia wątroby (patrz Tabela 79) 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 (patrz rozdz. A.2.1).
 - Łączna liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.71 wyniosła 6089.
 - Na podstawie oszacowań dokonanych dla preparatów Viekirax/Exviera, Harvoni i Daklinza stwierdzono, że łączny udział pacjentów z genotypem 1 wśród leczonych pacjentów wynosi 87,3%.
 - Pozostałe 12,7% pacjentów zostało proporcjonalnie rozdzielone pomiędzy pozostałe genotypy zgodnie z danymi epidemiologicznymi (patrz. A.2.1, badanie Panasiuk 2013 [32]) (Tabela 30).

Tabela 30.
Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71

Genotyp	Liczba pacjentów	Udział
GT1	5317	87,3%
w tym GT1a	193	3,2%
w tym GT1b	5123	84,1%
GT2-6	772	12,7%

Genotyp	Liczba pacjentów	Udział
w tym GT2	11	0,2%
w tym GT3	581	9,5%
w tym GT4	177	2,9%
w tym GT5	1	0,0%
w tym GT6	3	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 9 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane prognozowane liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami (Tabela 31).

Tabela 31.
Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C (2016)

Genotyp	Preparat	2016
GT1a	Viekirax/Exviera	127
	Harvoni	66
GT1b	Viekirax/Exviera	3265
	Harvoni	1696
	Daklinza	163
GT2	Sovaldi	11
GT3	Sovaldi	581
GT4	Viekirax	104
	Sovaldi	73
GT5	Sovaldi	1
GT6	Sovaldi	3
Razem	-	6089

Dostępne dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań terapii bezinterferonowych pochodzą z bardzo krótkiego okresu (zaledwie dziewięć 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 kolejnych latach analizy liczba pacjentów rozpoczynających terapię bezinterferonową 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 8) liczba rozpoznań WZW C w latach 2009–2013 również utrzymywała się na stałym poziomie, następnie w latach 2013–2015 wzrosła zaś w okresie 2015–2016 ponownie utrzymuje się na stałym poziomie. Zaobserwowany w latach 2013–2015 wzrost jest najprawdopodobniej chwilowy, spowodowany prowadzonymi kampaniami społecznymi mającymi na celu uświadomić Polakom skalę zagrożenia związanego z zakażeniem WZW C. Nie wiadomo jednak czy trend wzrostowy nie 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 32.
Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C

Genotyp	Preparat	I rok	II rok	III rok
GT1a	Viekirax/Exviera	127	127	127
	Harvoni	66	66	66
GT1b	Viekirax/Exviera	3265	3265	3265
	Harvoni	1696	1696	1696
	Daklinza	163	163	163
GT2	Sovaldi	11	11	11
GT3	Sovaldi	581	581	581
GT4	Viekirax	104	104	104
	Sovaldi	73	73	73
GT5	Sovaldi	1	1	1
GT6	Sovaldi	3	3	3
Razem	-	6089	6089	6089

Dodatkowo przeanalizowano sprzedaż peginterferonów w okresie od stycznia do września 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, na terapię skojarzone z sofosbuwirem w leczeniu pWZW C bądź leczenie pacjentów w innych wskazaniach.

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z pWZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 3 wirusa HCV oraz bez marskości wątroby, zatem zgodnie z powyższymi

szacunkami (Tabela 30) oraz danymi dotyczącymi stopnia zwłóknienia wątroby liczebność populacji docelowej wynosi 244 pacjentów rocznie (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczebność populacji docelowej – na podstawie programu lekowego B.71

Populacja	I rok	II rok	III rok
GT3	581	581	581
F0-F3	244	244	244

2.5.2.3. Podsumowanie

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

Tabela 34.
Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie różnych źródeł danych

Źródło danych	Wartość		
	I rok	II rok	III rok
Dane PZH dotyczące liczby rozpoznań pWZW C w Polsce	137	137	137
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”	306	306	306
Dane sprzedażowe dotyczące sprzedaży interferonów w Polsce	min	118	118
	max	134	134
Dane sprzedażowe dotyczące terapii bezinterferonowych w Polsce	244	244	244

Uzyskane oszacowania wahają się od 118 pacjentów do 306 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. W związku z powyższymi szacowaniami 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 początku roku 2016 (styczeń–wrzesień) 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 (369). 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 35.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2017	2018	2019
Analiza podstawowa	244	244	244
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	306	306	306
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	181	181	181

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 19 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 I roku analizy widoczna jest w drugim roku analizy. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w pierwszych cyklach I roku leczenia będą pacjenci, którzy terapię rozpoczęli na początku 2017 roku. W obliczeniach analizy pacjenci tacy zostali uwzględnieni (założono, że w roku okresie lipiec 2016 – czerwiec 2017 w każdym cyklu terapię również rozpoczyna średnio 19 pacjentów), a koszty związane z ich terapią i monitorowaniem zostały uwzględnione w całkowitych kosztach za I rok analizy.

2.5.3. Populacja, u której DCV jest obecnie stosowany

Aktualnie daklataswir refundowany jest w leczeniu WZW C w Polsce w GT1b. Na podstawie oszacowań w rozdziale 2.5.2.2.2 obecnie leczonych Daklinzą® jest 163 chorych z pWZW C.

Tabela 36.
Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualne liczba pacjentów stosująca DCV	163

2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Obecnie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C dla pacjentów z genotypem 3 dostępne są dwa schematy leczenia: SOF+RBV oraz SOF+RBV+PegIFN. Ze względu na brak danych wskazujących u jakiego odsetka pacjentów stosowane są powyższe schematy w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV+PegIFN przez 12 tygodni (terapia bez PegIFN trwa dwa razy dłużej, co więcej z dostępnych informacji wynika, że w przypadku stosowania RBV+PegIFN producent interferonu pokrywa koszt RBV [3], czyli w schemacie SOF+RBV+PegIFN nie nalicza się dodatkowo kosztów RBV zaś w schemacie SOF+RBV tak). Należy jednak pamiętać, że istnieje pewna grupa pacjentów, u których stosowana jest terapia z zastosowaniem SOF+RBV przez 24 tygodnie, przy czym jest to terapia znacznie droższa. W celu przedstawienia wpływu powyższego założenia na wyniki analizy przeprowadzono dodatkowe obliczenia (w ramach analizy wrażliwości, wariant C) w których założono, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie. W poniższej tabeli (Tabela 37) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 37.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Terapia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant C)
SOF+RBV	0%	100%
SOF+RBV+PegIFN α	100%	0%
DCV+SOF \pm RBV	-	-

2.6.2. Scenariusz nowy

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Daklinza® wśród pacjentów z WZW C o genotypie 3 w Polsce. W związku z powyższym zdecydowano przeanalizować aktualną sytuację preparatu Daklinza® w populacji pacjentów, w której jest on refundowany, tj. w grupie pacjentów z pWZW C i GT1b. Z oszacowań dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami (patrz Tabela 31) wynika, że w 2016 roku 163 pacjentów otrzyma terapię daklataswirem spośród 5123 pacjentów z GT1b

leczonych przeciwwirusowo. Oznacza to, że aktualnie rozpowszechnienie preparatu Daklinza w populacji, w której jest wskazany wynosi 3,18%. Należy zaznaczyć że skuteczność wszystkich leków stosowanych w GT1b jest porównywalna. Podobnie skuteczność DCV jest porównywalna ze skutecznością terapii rekomendowanej przez ekspertów HCV u pacjentów z GT3. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie DCV w populacji docelowej będzie takie samo jak rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b. Co więcej, jak wskazują dane historyczne dotyczące rozpowszechnienia DCV w GT1b, rozpowszechnienie DCV było w miarę stabilne w czasie, zatem w analizie przyjęto, że we wszystkich latach analizy rozpowszechnienie będzie wynosić 3,18%.

W poniższej tabeli (Tabela 38) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 38.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Terapia	Analiza podstawowa lata 2017–2019	Analiza wrażliwości
SOF+RBV	0%	96,82%
SOF+RBV+PegIFN α	96,82%	0%
DCV+SOF \pm RBV	3,18%	3,18%

2.7. Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii oraz stosowanych schematów przyjęto:

- dla DCV zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6],
- dla SOF zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego [7].

Szczegółowe wartości dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi lekami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39).

Tabela 39.
Czas terapii w zależności od stosowanego schematu leczenia u pacjentów z WZW C o genotypie 3

Schemat leczenia	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas leczenia
SOF+RBV	Wszystkie (F0-F4)	24 tygodnie
SOF+RBV \pm PegIFN α	Wszystkie (F0-F4)	12 tygodni
DCV+SOF	Bez marskości wątroby (F0-F3)	12 tygodni

Zgodnie z przyjętą w analizie metodyką, o powodzeniu terapii decyduje uzyskanie odpowiedzi SVR. Przyjęto, że odpowiedź tą mierzy się w 24 tygodniu od zakończenia terapii (SVR24). A zatem do wyznaczenia pełnego czasu pojedynczego cyklu terapii, każdorazowo należy uwzględnić dodatkowe 24 tygodnie.

2.8. Skuteczność terapii bezinterferonowych

Skuteczność terapii bezinterferonowych wykorzystano w analizie do oszacowania kosztów średniego kosztu stanu zdrowia pacjentów po zakończeniu terapii poszczególnymi preparatami (szczegółowy opis tych kosztów przedstawiono w rozdziale 2.10.3).

Efektywność interwencji oceniano za pomocą danych na temat trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) zdefiniowanej jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia terapii (SVR24). Dane dotyczące efektywności ocenianej interwencji oraz komparatora zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [8]. W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa zestawy danych dotyczących skuteczności interwencji: skuteczność rzeczywistą i skuteczność kliniczną. W niniejszej analizie w wariancie podstawowym wykorzystano dane o skuteczności rzeczywistej, dane o skuteczności klinicznej rozważono w ramach analizy wrażliwości (wariant F). Poniżej zestawiono odsetki pacjentów, którzy uzyskują SVR24 po terapii poszczególnymi preparatami (Tabela 40).

Tabela 40.
Efektywność terapii bezinterferonowych stosowanych u pacjentów o genotypie 3

Wariant	Poziom zwłóknienia wątroby	DCV+SOF	SOF+RBV	SOF+RBV+PegIFN
Skuteczność rzeczywista	F0-F3	95,60% (87/91)	84,74% (211/249)	88,46% (46/52)
Skuteczność kliniczna	F0-F3	96,61% (114/118)	89,42% (575/643)	94,52% (138/146)

2.9. Dawkowanie leków przeciwwirusowych

Zużycie leków przeciwwirusowych w terapii pacjentów z WZW C o genotypie 3 przyjęto zgodnie z zapisami poszczególnych charakterystyk produktów leczniczych [6, 7, 33, 34]. Szczegółowe wartości dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Dawkowanie terapii

Interwencja	Dawkowanie
SOF	1 tabletki dziennie (400 mg)
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.)
RBV	110 mg / dobę ^{a)}

a) Obliczenia własne na podstawie średniej masy ciała pacjentów w analizie

2.10. Koszty

2.10.1. Koszty leków przeciwwirusowych

Daklataswir



Tabela poniżej (Tabela 42) przedstawia wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Daklinza® oraz kalkulację ceny hurtowej brutto za opakowanie jednostkowe.

Tabela 42.
Cena daklataswiru

Nazwa leku	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Daklinza®	28 tabletek, 60 mg daklataswiru		



Tabela 43.

Pozostałe leki

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków: sofosbuiwir, 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 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku [2] (Tabela 44).

Tabela 44.
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za jednostkę
Peginterferonum 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

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za jednostkę
		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
Peginterferonum 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
Sofosbuvirum	Sovaldi	400 mg	28 szt.	62 640,00 zł	65 772,00 zł	65 772,00 zł	2 349,00 zł / tabl

Analiza komunikatów DGL dotyczących sprzedaży powyższych leków wskazuje na znacznie niższe rzeczywiste ceny preparatów niż te wynikające z zapisów obwieszczenia [2]. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne. Dlatego w analizie w wariantach uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla terapii daklataswirem koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiąc styczeń – wrzesień 2016, natomiast w wariantach bez RSS przyjęto ceny wykazowe komparatorów. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne.

W kolejnej tabeli (Tabela 45) przedstawiono koszty tygodniowej terapii przewlekłego WZW C dla komparatorów. Dawkowanie poszczególnych leków przeciwwirusowych zostało określone zgodnie z programami lekowymi leczenia przewlekłego WZW C oraz charakterystykami produktów leczniczych (por. rozdz. 2.8)

W analizie podstawowej jako koszt peginterferonu przyjęto koszt tańszego z dostępnych preparatów tego leku – PegIFN α 2b. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla PegIFN α 2a przy założeniu dawki 180 μ g / tydz.

Tabela 45.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Koszt tygodniowej terapii	
	Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
DCV	██████████	██████████
PegIFN alfa-2a	850,50 zł	758,54 zł
PegIFN alfa-2b	711,02 zł	670,05 zł
RBV (w schemacie z SOF)	459,44 zł	459,00 zł
RBV (w schemacie z PegIFN)	0 zł	0 zł
SOF	16 443,00 zł	4 220,89zł

a) koszt z RSS zaproponowanym przez Producenta

2.10.2. Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie następujących działań niepożądanych: wysypka, nudności, biegunka. Szczegółową wycenę uwzględnionych działań przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiono koszty poszczególnych działań niepożądanych (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Wysypka	37,22 zł	39,45 zł
Nudności	49,51 zł	55,72 zł
Biegunka	38,78 zł	42,56 zł

W celu wyznaczenia kosztu związanego z wystąpieniem działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii wykorzystano dane o częstości występowania uwzględnionych działań niepożądanych. W przeprowadzonej analizie ekonomicznej rozważono dwa zestawy danych dotyczące częstości działań niepożądanych: dane rzeczywiste oraz dane kliniczne. W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane rzeczywiste. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane kliniczne. Częstości działań niepożądanych zestawiono w tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii

Wariant	Działanie	DCV+SOF	SOF+RBV	SOF+RBV+PegIFN
Wariant podstawowy (dane rzeczywiste)	Biegunka	3,85%	6,18%	10,53%
	Wysypka	5,88%	13,57%	19,22%
Analiza wrażliwości (dane kliniczne)	Nudności	13,11%	16,37%	23,53%
	Biegunka	8,85%	10,59%	13,33%

Finalnie na podstawie powyższych danych (Tabela 46 oraz Tabela 47) wyznaczono średni koszt wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią przeciwwirusową na jednego pacjenta. Wartości wykorzystane w wariantcie podstawowym oraz w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Średni koszt leczenia działań niepożądanych

Wariant	Schemat leczenia	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	
		NFZ	NFZ + pacjent
Wariant podstawowy (dane rzeczywiste)	DCV+SOF	1,49 zł	1,64 zł
	SOF+RBV	2,40 zł	2,63 zł
	SOF+RBV+PegIFN	4,08 zł	4,48 zł
Analiza wrażliwości (dane kliniczne)	DCV+SOF	12,12 zł	13,40 zł
	SOF+RBV	17,26 zł	18,98 zł
	SOF+RBV+PegIFN	23,97 zł	26,37 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 SVR24 koszt przebywania pacjenta w stanie zdrowia bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej,
- po ocenie odpowiedzi wirusologicznej średni koszt przebywania pacjenta w stanie zdrowia (opis poniżej).

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

Dane wykorzystane do określenia kosztów stanu zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej (SVR/bezSVR) oraz w zależności od stopnia włóknienia wątroby zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [8]. W analizie ekonomicznej rozważono trzy zestawy danych,

stąd również w analizie BIA uwzględniono wariant podstawowy (oparty na wynikach badania Kaczor 2012 [35]) 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 49.
Koszty stanów zdrowia

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
SVR	418 zł	600 zł	5 494 zł	5 494 zł	1 088 zł	1 088 zł
bez SVR	2 027 zł	2 822 zł	5 494 zł	5 494 zł	1 088 zł	1 088 zł

Dla każdej stosowanej terapii na podstawie jej skuteczności (por. Tabela 40) oraz na podstawie danych z Tabela 49 wyznaczono średni koszt związany z leczeniem pacjentów po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Uzyskane koszty różnią się w zależności od stosowanej interwencji, perspektywy i danych dotyczących skuteczności. 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) [9]. Roczny koszt monitorowania dla terapii zawierającej interferon wynosi 3 588 zł, natomiast dla terapii bezinterferonowej – 1 456 zł (Tabela 50). W analizie przyjęto iż diagnostyka i monitorowanie dla terapii daklataswirem będzie wyceniona tak samo jak dla terapii bezinterferonowej.

Tabela 50.
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).

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 51).

Tabela 51.
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie

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

2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Daklinza® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby począwszy od 1 lipca 2017 roku.

Aktualnie preparat Daklinza® finansowany jest już ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1135.2 Leki przeciwwirusowe – daklataswir w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1b. Zatem podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Daklinza® w grupie pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby stanowić będzie jedynie rozszerzenie wskazań dla wnioskowanego leku, w związku z czym nie ma konieczności tworzenia nowej grupy limitowej.

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 WZW C w Polsce,
 - wariant B: rozkład poziomego włóknienia wątroby,
- wariant C: rozpowszechnienie schematów w scenariuszu istniejącym,
- parametry kosztowe:
 - wariant D: koszt interferonów,
 - wariant E: koszty stanów zdrowia,
- wariant F: dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

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 wariantach podstawowym i nowym. W scenariuszu istniejącym założono, że lek Daklinza® nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z WZW typu C z genotypem 3 bez obecności zwłóknienia wątroby. W scenariuszu nowym analizy założono, że począwszy do 1 lipca 2017 roku lek Daklinza® finansowany będzie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów stosujących daklataswir. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	I rok	II rok	III rok
Pacjenci z WZW C ^a	2 554	2 554	2 554
Populacja docelowa w tym	244	244	244
Leczeni daklataswirem	0	0	0
Leczeni pozostałymi schematami	244	244	244

a) pacjenci o dowolnym genotypie bez marskości wątroby, którzy są leczeni przeciwwirusowo

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących daklataswir wynosi 8 osób w każdym roku analizy. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania daklataswiru u pacjentów z GT3 bez marskości wątroby przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	I rok	II rok	III rok
Pacjenci z WZW C ^a	2 554	2 554	2 554

Liczba pacjentów	I rok	II rok	III rok
Populacja docelowa w tym	244	244	244
Leczeni daklataswirem	8	8	8
Leczeni pozostałymi schematami	236	236	236

a) pacjenci o dowolnym genotypie bez marskości wątroby, którzy są leczeni przeciwwirusowo

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

3.2.1.1. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,69 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 14,88 mln zł w drugim roku oraz do 15,03 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza®.

Tabela 54.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	14 302 791 zł	14 302 791 zł	14 302 791 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	184 861 zł	374 996 zł	522 025 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	995 zł	995 zł	995 zł
Wydatki całkowite	14 690 426 zł	14 880 561 zł	15 027 590 zł

3.2.1.2. Wydatki NFZ przy braku uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,55 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,74 mln zł w drugim roku oraz do 50,89 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza®.

Tabela 55.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	50 164 173 zł	50 164 173 zł	50 164 173 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	184 861 zł	374 996 zł	522 025 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	995 zł	995 zł	995 zł
Wydatki całkowite	50 551 809 zł	50 741 944 zł	50 888 973 zł

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

3.2.2.1. Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,76 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 15,03 mln zł w drugim roku oraz 15,24 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza®.

Tabela 56.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	14 302 791 zł	14 302 791 zł	14 302 791 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	257 886 zł	526 024 zł	734 621 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 092 zł	1 092 zł	1 092 zł
Wydatki całkowite	14 763 547 zł	15 031 686 zł	15 240 283 zł

3.2.2.2. Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnieniu RSS

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,62 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,89 mln zł w

drugim roku oraz 51,10 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny i pacjenci nie ponoszą kosztów związanych ze stosowaniem leku Daklinza®.

Tabela 57.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	0 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe schematy	50 164 173 zł	50 164 173 zł	50 164 173 zł
Koszt monitorowania	201 779 zł	201 779 zł	201 779 zł
Koszty stanów zdrowia	257 886 zł	526 024 zł	734 621 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 092 zł	1 092 zł	1 092 zł
Wydatki całkowite	50 624 930 zł	50 893 068 zł	51 101 666 zł

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

3.3.1.1. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniosą około ██████████ w pierwszym roku analizy i wzrosną do ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Tabela 58.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	13 883 292 zł	13 848 334 zł	13 848 334 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	184 809 zł	374 243 zł	520 382 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	975 zł	975 zł	975 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.3.1.2. Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

Tabela 59.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe schematy	48 692 867 zł	48 570 258 zł	48 570 258 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	184 809 zł	374 243 zł	520 382 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	975 zł	975 zł	975 zł
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

3.3.2.1. Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

Tabela 60.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe schematy	13 883 292 zł	13 848 334 zł	13 848 334 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Koszty stanów zdrowia	257 813 zł	524 984 zł	732 352 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 070 zł	1 070 zł	1 070 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.3.2.2. Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około ██████████ w pierwszym roku analizy i wzrosną do ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około ██████████ zł w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku.

Tabela 61.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	48 692 867 zł	48 570 258 zł	48 570 258 zł
Koszt monitorowania	198 263 zł	197 970 zł	197 970 zł
Koszty stanów zdrowia	257 813 zł	524 984 zł	732 352 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	1 070 zł	1 070 zł	1 070 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Daklinza® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

3.4.1. Wydatki płatnika publicznego

3.4.1.1. Wydatki NFZ przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów

pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Tabela 62.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	-419 498 zł	-454 457 zł	-454 457 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-53 zł	-753 zł	-1 643 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-20 zł	-20 zł	-20 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.4.1.2. Wydatki NFZ przy braku uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Tabela 63.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	-1 471 307 zł	-1 593 916 zł	-1 593 916 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-53 zł	-753 zł	-1 643 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-20 zł	-20 zł	-20 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.4.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

3.4.2.1. Wydatki NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i

kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████. zł w trzecim roku analizy.

Tabela 64.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Daklinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	-419 498 zł	-454 457 zł	-454 457 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-73 zł	-1 040 zł	-2 270 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-22 zł	-22 zł	-22 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.4.2.2. Wydatki NFZ i pacjentów przy braku uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Tabela 65.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Dalinza®	██████████	██████████	██████████
Pozostałe schematy	-1 471 307 zł	-1 593 916 zł	-1 593 916 zł
Koszt monitorowania	-3 517 zł	-3 810 zł	-3 810 zł
Koszty stanów zdrowia	-73 zł	-1 040 zł	-2 270 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	-22 zł	-22 zł	-22 zł
Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 66.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Liczebność populacji docelowej stosującej Daklinza®			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	8	8	8
Liczebność populacji docelowej			
Scenariusz istniejący	244	244	244
Scenariusz nowy	244	244	244

Tabela 67.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
	I rok	II rok	III rok
Wydatki płatnika publicznego			
Scenariusz istniejący(z uwzględnieniem RSS)	14 690 426 zł	14 880 561 zł	15 027 590 zł
Scenariusz istniejący(bez uwzględnienia RSS)	50 551 809 zł	50 741 944 zł	50 888 973 zł
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)	■	■	■
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	■	■	■
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)	■	■	■
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	■	■	■
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów			
Scenariusz istniejący(z uwzględnieniem RSS)	14 763 547 zł	15 031 686 zł	15 240 283 zł
Scenariusz istniejący(bez uwzględnienia RSS)	50 624 930 zł	50 893 068 zł	51 101 666 zł
Scenariusz nowy (z uwzględnieniem RSS)	■	■	■
Scenariusz nowy (bez uwzględnienia RSS)	■	■	■
Wydatki inkrementalne (z uwzględnieniem RSS)	■	■	■
Wydatki inkrementalne (bez uwzględnienia RSS)	■	■	■

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Daklinza® podawany jest w formie pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku Daklinza® pacjentom z pWZW C wywołanym HCV GT3 nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie daklataswiru nie generuje kosztów (lek 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 Daklinza® ze środków publicznych u pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3 w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię choroby przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Daklinza® u pacjentów z pWZW C wywołanym HCV GT3 ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Daklinza® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie leku Daklinza® w populacji pacjentów z WZW typu C z genotypem 3.

Tabela 68.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Daklinza® 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?	Nie zdefiniowano
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 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	Zbliżona 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

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów stosujących daklataswir.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 244 osoby w każdym roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących daklataswir wynosi 8 w każdym roku analizy..

Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy. Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związany z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniesie około ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku analizy.

Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,69 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 14,88 mln zł w drugim roku oraz do 15,03 mln zł w trzecim roku. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 14,76 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 15,03 mln zł w drugim roku oraz 15,24 mln zł w trzecim roku.

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,55 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,74 mln zł w drugim roku oraz do 50,89 mln zł w trzecim roku. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i

pacjentów na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby wyniosą około 50,62 mln zł w pierwszym roku analizy i wzrosną do 50,89 mln zł w drugim roku oraz 51,10 mln zł w trzecim roku.

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

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka i kosztów pozostałych leków na podstawie DGL, wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez obecności marskości wątroby przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka i uwzględnieniu kosztów pozostałych leków na podstawie WLR wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Prognozowane wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku analizy i wzrosną do [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii lekiem Daklinza® wyniosą około [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku oraz [REDACTED] w trzecim roku..

Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. [REDACTED] pacjentów stosuje DCV a pozostali schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się około [REDACTED] w pierwszym roku analizy, oraz około [REDACTED] w drugim i trzecim roku analizy. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED],

natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. [REDACTED] pacjentów stosuje DCV oraz ok. [REDACTED] schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się o około [REDACTED]. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED], natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

Wariant minimalny analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, stanowi wariant B1 w którym założono, że aktualnie jedyną opcją leczenia pacjentów z GT3 jest schemat SOF+RBV. Wariant maksymalny analizy to wariant A1 uwzględniający maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Daklinza® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku uwzględnienia proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków płatnika jest niewielki w porównaniu do aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez marskości wątroby (około █████ t.j. wzrost wydatków o około █████ w porównaniu do około 15 mln zł wydatków całkowitych w scenariuszu istniejącym). Ponadto schemat DCV+SOF charakteryzuje się wyższą skutecznością od obecnie dostępnych terapii leczenia (SOF+RBV oraz SOF+PegIFN+RBV).

7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach proponowanego programu lekowego preparatu Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Szacunki Polskiej Grupy Ekspertów HCV [30] wskazują, że obecnie w Polsce jest ok. 230 tys. dorosłych chorych z WZW-C wymagających pilnego rozpoznania oraz leczenia. 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 (raportowany w „Rekomendacjach leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016” wskaźnik wykrywalności wynosi 17,5%). 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 wątrobowokomórkowego. Za wzrost wykrywalności WZW C w ostatnich latach najpewniej odpowiadają kampanie społeczne mająca na celu uświadomienie społeczeństwu istniejącego problemu (prowadzone przez firmy farmaceutyczne, które jednocześnie mają do zaoferowania bardzo skuteczne formy terapii choroby).

Populację docelową niniejszej analizy oszacowano wykorzystując dane sprzedażowe leków refundowanych w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” skompilowanych z informacjami odnośnie dawkowania, długości leczenia oraz rozkładu pacjentów ze względu na genotyp. 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. Wariant maksymalny dotyczący liczebności populacji jest wariantem maksymalnym analizy.

W ramach pracy nad analizą nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia preparatu Daklinza® wśród pacjentów z pWZW C o genotypie 3 w Polsce w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. W związku z powyższym zdecydowano przeanalizować aktualną sytuację preparatu Daklinza® w populacji pacjentów, w której jest on refundowany, tj. w grupie pacjentów z pWZW C i GT1b. Z oszacowań dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami (patrz Tabela 31) wynika, że w 2016 roku 163 pacjentów otrzyma terapię daklataswirem spośród 5123 pacjentów z GT1b leczonych przeciwwirusowo. Oznacza to, że aktualnie rozpowszechnienie preparatu Daklinza w populacji, w której jest refundowany wynosi 3,18%. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie DCV w populacji docelowej będzie takie samo jak rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b. Co więcej, jak wskazują dane historyczne dotyczące rozpowszechnienia DCV w GT1b, rozpowszechnienie DCV było w miarę stabilne w czasie, zatem w analizie przyjęto, że we wszystkich latach analizy rozpowszechnienie będzie wynosić 3,18%. Biorąc pod uwagę, że przeprowadzone oszacowanie rozpowszechnienia DCV w populacji docelowej analizy jest wiarygodne, ze względu na fakt, że opiera się na rzeczywistym doświadczeniu, nie przeprowadzono dodatkowych analiz wrażliwości dotyczących rozpowszechnienia DCV. Zbadano jednak jaki wpływ na wyniki analizy ma rozpowszechnienie obecnie dostępnych terapii dla pacjentów z genotypem 3 tj. schematu SOF+RBV stosowanego przez 24 tyg. oraz SOF+PegIFN+RBV stosowanego przez 12 tyg. W analizie podstawowej konserwatywnie założono, że wszyscy leczeni pacjenci stosują krótszy i tańszy schemat leczenia czyli SOF+PegIFN+RBV przez 12 tygodni. W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant w którym wszyscy leczeni otrzymują schemat droższy i dłuższy, czyli SOF+RBV. Powyższy wariant analizy jest wariantem minimalnym analizy.

W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania przez pacjentów drugiej linii leczenia. Wynika to m.in. z braku potwierdzonej skuteczności stosowania leków DAA w sekwencji.

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. Wyniki niniejszej analizy finansowej wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego wynikające bezpośrednio z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla daklataswiru. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku uwzględnienia proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków płatnika jest niewielki w porównaniu do aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z WZW typu C zakażonych genotypem 3 bez marskości wątroby (około ██████████ wzrost wydatków w porównaniu do

15 mln zł wydatków całkowitych w scenariuszu istniejącym), a zwiększanie konkurencyjności w leczeniu pWZW C skutkować powinno w przyszłości możliwością obniżenia kosztów samej terapii.

8. OGRANICZENIA

- 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.
- 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 SVR 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.
- Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia DCV w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku przyjęto założenie, że będzie ono takie samo jak aktualne rozpowszechnienie DCV w populacji pacjentów z GT1b. Rzeczywiste rozpowszechnienie DCV może być inne.
- Obecnie w leczeniu pWZW C dla pacjentów z GT3 dostępne są dwa schematy leczenia: SOF+RBV oraz SOF+RBV+PegIFN. Ze względu na brak danych wskazujących u jakiego odsetka pacjentów stosowane są powyższe schematy w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV+PegIFN. W celu przedstawienia wpływu powyższego założenia na wyniki analizy przeprowadzono dodatkowe obliczenia w których założono, że wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. HTA Consulting 2017.
2. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (30.12.2016).
3. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (25.7.2016).
4. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimental HEPATOLOGY* 2(4):144–148.
5. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
6. Daklinza - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
7. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
8. ██████████ (2017) Analiza ekonomiczna. Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez marskości wątroby. HTA Consulting 2017.
9. 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). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (21.10.2016).
10. Simon K, Gladysz A, Rotter K, Rymer W, Smolinski P, Ingot M, Władysław M. (2006) 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* 15(3):453–462.
11. Orlewska E, Zaborowski P. (2003) Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym 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* (4.):
12. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Troczynski K, Kiwała C. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
13. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.1.2015).
14. Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (12.1.2017).
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
16. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Zakład Higieny. Informacje o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach w Polsce w 2016 roku. Dostęp: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/index_mp.html.
17. Stan sanitarny kraju. Główny Inspektorat Sanitarny. Dostęp: <http://gis.gov.pl/> (14.9.2016).
18. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html> (14.9.2016).
19. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52014ii,6041.html> (14.9.2016).

20. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html> (14.9.2016).
21. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html>.
22. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_educacyjna (27.9.2012).
23. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow (27.9.2012).
24. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. (2011) Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23(12):1213–1217.
25. Stępień M, Rosińska M. (2011) Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy? *Przegląd Epidemiologiczny* (65):15–20.
26. Raport GUS „Zdrowie i ochrona zdrowia 2014r.” Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2014-r-,1,5.html>.
27. Parda N, Rosińska M, Stępień M. (2015) Hepatitis C in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* 69(2):257–261, 375–378.
28. Piaskowska J. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna.
29. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. Dostęp: <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/107828,wzw-typu-c-juz-niedlugo-wyleczalne-w-100>.
30. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016.
31. Raport przygotowany na Światowy Dzień Wirusowych Zapaleń Wątroby – 28 lipca 2013. Dostęp: http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/%8Cwiatowy%20Dzie%F1%20Wirusowych%20Zapale%F1%20W%B9troby.pdf (1.4.2014).
32. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomaszewicz K, i in. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
33. Pegasys - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
34. PegIntron - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
35. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Rolka M, Maniszewska-Weyher I, Troczynski K. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany.
36. Negro F, Alberti A. (2011) The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 31 Suppl 2:1–3.
37. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, Kowalska J, Stanczak JJ, Bardadin K, Horban A. (2007) 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* 46 (Suppl 1):S217–S218.
38. Brojer E, Grabarczyk P. (2000) Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju - badanie wieloośrodkowe. *Hepatologia Polska* (7):53–55.
39. Brojer E, Grabarczyk P, et al. (2008) Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny* (62):163–169.
40. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. (2005) Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny* (59):651–660.
41. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. (2009) Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegl Epidemiol* 63(4):501–504.
42. Stanczak J. (1999) Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology* (31):574.
43. Tyczyno M. (2007) Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia* (7):77–79.
44. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, Michalak M, Januszkiewicz-Lewandowska D. (2016) The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *Int. J. Infect. Dis.* 43:13–16.

45. Papadopoulos N, Manolakopoulos S, Deutsch M, Mela M, Christidou A, Katoglou A, Tzourmakliotis D, Papatheodoridis GV. (2013) Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25(5):587–593.
46. Talal AH, LaFleur J, Hoop R, Pandya P, Martin P, Jacobson I, Han J, Korner EJ. (2013) 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. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 37(4):473–481.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Rodzaje leków zawarte w rekomendacjach leczenia pWZW C (Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV – 2016).....	13
Tabela 2.	Leki stosowane w leczeniu pWZW C w ramach obowiązującego programu lekowego [2]	14
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku	15
Tabela 4.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2016 roku	15
Tabela 5.	Zalecane produkty lecznicze do stosowania w leczeniu skojarzonym i czas trwania leczenia skojarzonego produktem Sovaldi	17
Tabela 6.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	19
Tabela 7.	Liczebność populacji u której wnioskowana technologia może być stosowana.....	23
Tabela 8.	Liczba zgłoszonych przypadków WZW typu C w Polsce w poszczególnych latach.	25
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych	27
Tabela 10.	Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C	28
Tabela 11.	Pacjenci leczeni w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C w I połowie 2016 roku	29
Tabela 12.	Epidemiologia WZW C	29
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej – oszacowania na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku.....	30
Tabela 14.	Liczba sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych NFZ	32
Tabela 15.	Średnia dawka PegIFN na podstawie zawartości opakowania oraz liczby sprzedanych opakowań.....	32
Tabela 16.	Liczba sprzedanych mcg na podstawie danych sprzedażowych NFZ.....	32
Tabela 17.	Kwota refundacji na poszczególne substancje refundowane w ramach programu lekowego B.2. [w zł].....	33
Tabela 18.	Wysokość zawartych kontraktów w ramach programu lekowego B.2. [w zł]	33
Tabela 19.	Odsetek wydatków na PegIFN alfa-2a przypadający na leczenie WZW B	34
Tabela 20.	Liczba sprzedanych mcg stosowanych w terapii WZW C.....	34
Tabela 21.	Liczba zrefundowanych tygodni terapii.....	35
Tabela 22.	Średni czas trwania leczenia interferonami w programie lekowym.....	35
Tabela 23.	Liczba pacjentów na podstawie liczby zrefundowanych opakowań interferonów	35
Tabela 24.	Populacja WZW C	35
Tabela 25.	Populacja WZW C na podstawie danych dotyczących sprzedaży interferonów	36
Tabela 26.	Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – na podstawie programu lekowego B.2.....	36
Tabela 27.	Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71	37
Tabela 28.	Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków	37
Tabela 29.	Liczba sprzedanych dziennych dawek	38
Tabela 30.	Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71.....	38
Tabela 31.	Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C (2016)	39
Tabela 32.	Szacunkowa liczba pacjentów podczas terapii WZW typu C.....	40
Tabela 33.	Liczebność populacji docelowej – na podstawie programu lekowego B.71	41
Tabela 34.	Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie różnych źródeł danych.....	41
Tabela 35.	Liczebność populacji docelowej	42
Tabela 36.	Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą.....	43
Tabela 37.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym.....	43
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym	44
Tabela 39.	Czas terapii w zależności od stosowanego schematu leczenia u pacjentów z WZW C o genotypie 3.....	44

Tabela 40.	Efektywność terapii bezinterferonowych stosowanych u pacjentów o genotypie 3	45
Tabela 41.	Dawkowanie terapii	45
Tabela 42.	Cena daklataswiru	46
Tabela 43.	Cena daklataswiru z uwzględnieniem RSS	46
Tabela 44.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego.	46
Tabela 45.	Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie	48
Tabela 46.	Koszty leczenia działań niepożądanych	48
Tabela 47.	Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od stosowanej terapii	49
Tabela 48.	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	49
Tabela 49.	Koszty stanów zdrowia	50
Tabela 50.	Koszty monitorowania terapii.....	50
Tabela 51.	Koszty monitorowania uwzględnione w analizie.....	51
Tabela 52.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący	53
Tabela 53.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy....	53
Tabela 54.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS.....	54
Tabela 55.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS	55
Tabela 56.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, z uwzględnieniem RSS	55
Tabela 57.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, bez uwzględnienia RSS	56
Tabela 58.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS.....	56
Tabela 59.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzględnienia RSS.....	57
Tabela 60.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, z uwzględnieniem RSS	57
Tabela 61.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, brak uwzględnienia RSS	58
Tabela 62.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	59
Tabela 63.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	59
Tabela 64.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	60
Tabela 65.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	60
Tabela 66.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa.....	61
Tabela 67.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika [mln zł].....	61
Tabela 68.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Daklinza® ze środków publicznych	62
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	78
Tabela 70.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	80
Tabela 71.	Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	81
Tabela 72.	Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka	81
Tabela 73.	Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka	82
Tabela 74.	Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka.....	83
Tabela 75.	Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej	85
Tabela 76.	Struktura genotypów HCV w badaniach Panasiuk 2013 i Flisiak 2016	86

Tabela 77. Struktura genotypów HCV wykorzystana w analizie.....	86
Tabela 78. Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich.....	86
Tabela 79. Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich – dane wykorzystane w analizie.....	87
Tabela 80. Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α /RBV	88

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

Tabela 69.

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.2.5.3
• 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 tym ku 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:	Rozdz.3
	<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; 	Rozdz. 9
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

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 70.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017	2018	2019	
Liczebność populacji pacjentów z WZW C w Polsce	Wariant A0	244	244	244	Rozdział 2.5.2.3
	Wariant A1	306	306	306	
	Wariant A2	182	182	182	
Rozpowszechnienie schematów w scenariuszu istniejącym	Wariant B0	Wszyscy pacjenci stosują SOF+RBV+PegIFN przez 12 tyg.			Rozdział 2.6.1
	Wariant B1	Wszyscy pacjenci stosują SOF+RBV przez 24 tyg.			
Koszt interferonów	Wariant C0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (koszt PegIFN α 2a w analizie podstawowej oraz koszt PegIFN α 2b w analizie wrażliwości)			
	Wariant C1				
Koszty stanów zdrowia	Wariant D0	Kaczor 2012			Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (szczegółowe wartości znajdują się w Tabeli 49)
	Wariant D1	Orlewska 2003			
	Wariant D2	Simon 2006			
Skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii	Wariant E0	Dane rzeczywiste			Rozdz. 2.8 oraz 2.10.2
	Wariant E1	Dane kliniczne			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Tabela 71.
Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant D2	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 72.
Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Tabela 73. Całkowite wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant	Kategoria	Całkowite wydatki płatnika			Całkowite wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 74. Inkrementalne wydatki płatnika / płatnika i pacjentów [mln zł] – analiza wrażliwości, przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant	Kategoria	Inkrementalne wydatki płatnika			Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████
WariantE1	Wydatki na terapię DCV	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████	██████	██████	██████	██████

A.1.3. Podsumowanie

Największy wpływ na wyniki analizy w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. 3% pacjentów stosuje DCV a pozostali schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się około ██████ w pierwszym roku analizy, oraz około ██████ w drugim i trzecim roku analizy. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około ██████ natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około ██████. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka największy wpływ na wydatki inkrementalne mają założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym (wariant B1) oraz warianty oszacowania populacji (wariant A1 oraz A2). Przyjmując, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie zaś w scenariuszu nowym ok. ██████ pacjentów stosuje DCV oraz ok. ██████ schemat SOF+RBV przez 24 tygodnie (wariant B1) wydatki płatnika zmniejszą się o około ██████. Zwiększenie wielkości populacji (wariant A1) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około ██████, natomiast zmniejszenie populacji (wariant A2) spowoduje spadek wydatków płatnika o około ██████. Zmiana pozostałych parametrów ma znikomy wpływ na wydatki płatnika.

Wariant minimalny analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka, stanowi wariant B1 w którym założono, że aktualnie jedyną opcją leczenia pacjentów z GT3 jest

schemat SOF+RBV. Wariant maksymalny analizy to wariant A1 uwzględniający maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

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 [8].

A.2.1. Genotyp wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [36]. 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 [8].

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 [32], Flisiak 2016 [4]) raportowano pełną sześciostopniową skalę. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 75, Tabela 76).

Tabela 75.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a			
			1	2	3	4
Berak 2007 [37]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	237	89% ^b	11%	-	-
Brojer 2000 [38]	dorośli zakażeni WZW-C, z HCV RNA	286	83%	0%	16%	1%
Brojer 2008 [39]	dawcy krwi (2007)	74	74%	0%	21%	5%
Juszczak 2005 [40]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	466	87%		13%	
Łapiński 2009 [41]	pacjenci zakażeni WZW-C	673	67%	0	26%	6%
Stańczak 1999 [42]	pacjenci z WZW-C	1385	93%	1%	3%	3%
Tyczyno 2007 [43]	dorośli zakażeni WZW-C	358	81%	0%	15%	4%
Gowin 2015 [44]	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 76.
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 77).

Tabela 77.
Struktura genotypów HCV wykorzystana w analizie

Genotyp	1a	1b	2	3	4	5	6
Wartość	3,17%	84,15%	0,18%	9,54%	2,91%	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). Parametr ten został wykorzystany w analizie do oszacowania populacji docelowej.

Podział pacjentów ze względu na poziom zaawansowania przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych (Tabela 78). W analizie przyjęto upraszczające założenie, że określona struktura populacji jest identyczna w obrębie poszczególnych genotypów. W rzeczywistości, odsetki pacjentów z określonym stopniem zwłóknienia 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 78).

Tabela 78.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Juszczak 2004	97	13,4%	40,2%	34,0%	11,3%	1,0%
Juszczak 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%

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Kaczor 2012	813	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielowicz 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 obliczeniach populacyjnych uwzględniono rozkład włóknienia z najbardziej aktualnego badania Flisiak 2016 [5].

Tabela 79.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich – dane wykorzystane w analizie

Wariant analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Analiza podstawowa	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

A.2.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii IFN

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego terapia oparta na daklataswirze 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 liczby pacjentów z WZW C w Polsce niekwalifikujących się do terapii IFN, odpowiedni odsetek uzyskano z badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego pod tym kątem niesystematycznego przeszukania literatury (Tabela 80). 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 80.
Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN α /RBV

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów z WZW C	Przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN/RBV
Papadopoulos 2013 [46]	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 [46]	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 [46] stanowiły stany przejściowe, m.in. anemia (34% wszystkich przeciwwskazań), która w praktyce klinicznej jest możliwa do wyleczenia oraz ciąża (11% wszystkich przeciwwskazań). Ponadto, anemia nie stanowi przeciwwskazania do stosowania PegIFN α , a jedynie dla RBV. W badaniu Papadopoulos 2013 [45] anemia nie została uwzględniona (Tabela 80). Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, przyjęcie odsetka z publikacji Talal 2013 wiązałoby się z zawyżeniem liczby pacjentów kwalifikujących się do projektowanego programu lekowego.

Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających terapię w ramach I linii leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględniono zatem chorych, którzy zostali zdiagnozowani we wcześniejszych latach jednak nie podjęli leczenia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN.

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 [16]),
- dane epidemiologiczne Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS [17]),
- dane sprzedażowe raportowane przez NFZ [3].

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 [43]). 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 złotychkach). 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.