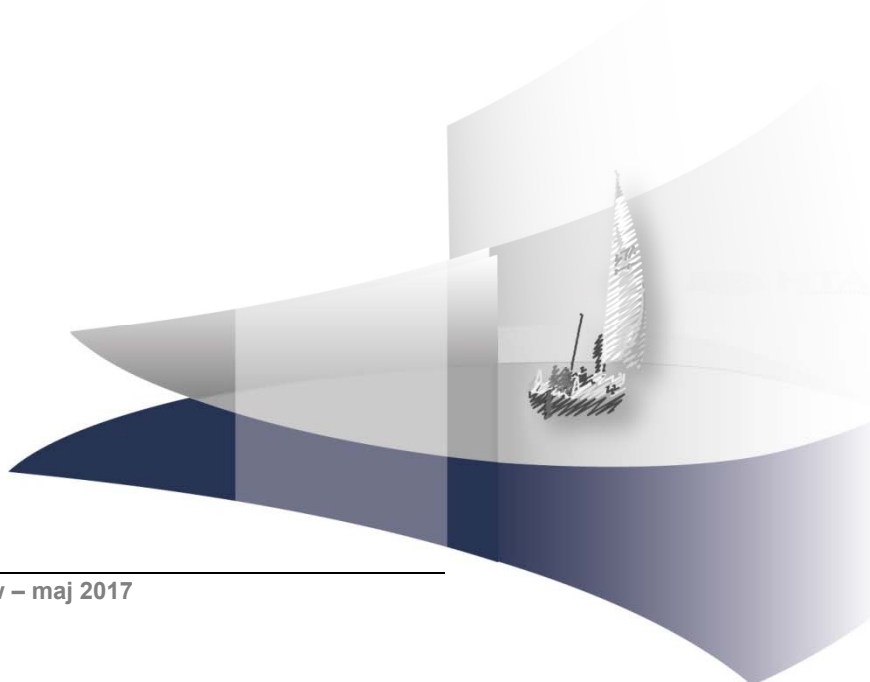


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

EPCLUSA® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPIE 1

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: maja 2017

Projekt dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4331.3.2017.TT.2. Dostosowanie zakończono dnia 23.11.2017.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY.....	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Interwencja oceniana	16
1.5. Interwencje opcjonalne	17
1.6. Założenia analizy	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE.....	25
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	25
2.2. Forma analizy.....	26
2.3. Perspektywa analizy	26
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.5. Populacja docelowa	26
2.6. Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej.....	41
2.7. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji pacjentów leczonych bezinterferonowo.....	44
2.8. Skuteczność terapii bezinterferonowych.....	47
2.9. Czas trwania terapii.....	49
2.10. Koszty.....	49
2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej	55
2.12. Analiza wrażliwości	56
3. WYNIKI ANALIZY	57
3.1. Populacja docelowa	57
3.2. Scenariusz istniejący.....	58
3.3. Scenariusz nowy	60
3.4. Wydatki inkrementalne.....	62
3.5. Podsumowanie.....	64
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	66
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	66
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	66

5. PODSUMOWANIE	68
6. WNIOSKI	70
7. DYSKUSJA	71
8. OGRANICZENIA.....	73
9. BIBLIOGRAFIA	74
10. SPIS ELEMENTÓW	77
10.1. Spis tabel	77
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA	80
ANEKS A.	82
A.1. Analiza wrażliwości	82
A.2. Charakterystyka populacji docelowej.....	86
A.3. Udział pacjentów stosujących preparat Sovaldi w schemacie z IFN i bez IFN.....	89

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>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GBL	Główna Bibliotek Lekarska
GIS	Główny Inspektoriat 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
OBV/PTV/r	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	Sofosbuvir (<i>Sofosbuvir</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained virologic response</i>)
TVR	Telaprewir (<i>Telaprevir</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WLR	Wykaz leków refundowanych
pWZW-C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
VEL	Welpataswir (<i>Velpatasvir</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa® (sofosbuvir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypie 1 w ramach programu lekowego B.71.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. W analizie założono, że SOF/VEL będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażeni wirusem o genotypie 1.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w odnalezionej analizie weryfikacyjnej od zlecenia 26/2017. Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikującej się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2020.

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

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL w leczeniu pWZW-C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW-C terapią bezinterferonową u pacjentów o genotypie 1. Założono stopniowy wzrost rozpowszechnienia SOF/VEL w tym scenariuszu przy założeniu, że pod koniec trzeciego roku analizy SOF/VEL będzie stosowany przez jedną trzecią pacjentów z populacji o genotypie 1a oraz przez jedną czwartą z populacji o genotypie 1b. Dodatkowo założono, że SOF/VEL zastępować będzie dostępne preparaty równomiernie do ich aktualnych udziałów.

Przebieg leczenia u pacjentów z populacji docelowej modelowano przy założeniu, że rozpoczynający leczenie w danym roku włączani są do terapii równomiernie na początku każdego 4-tygodniowego cyklu. Następnie na podstawie przyjętych długości leczenia poszczególnymi preparatami pacjenci poddani są terapii przeciwwirusowej przez odpowiedni okres, po czym następuje zakończenie leczenia oraz 24-tygodniowy okres oczekiwania na odpowiedź SVR. W tym czasie pacjenci nie są poddani żadnej terapii przeciwwirusowej, zaś przypisane zostają im koszty stanu zdrowia związane z brakiem odpowiedzi SVR. Po ocenie odpowiedzi, do końca horyzontu czasowego analizy, pacjent przebywa w stanie zdrowia zależnym od uzyskanej odpowiedzi (z SVR / bez SVR). W analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz. 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.

[Redacted text block]

■ Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa® (sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL) w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) zakażonych wirusem o genotypie 1 w ramach programu lekowego B.71.

1.2. Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C) jest chorobą wywoływaną przez wirus HCV (wirus zapalenia wątroby typu C, ang. *hepatitis C virus*), którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność materiału genetycznego wirusa HCV (HCV RNA) we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [1]

Przewlekłe WZW-C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby. [1]

WZW-C przenosi się przez krew, do infekcji wirusem dojść może wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Szacuje się, iż w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW-C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczek do zębów, maszynek do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznane. Do grupy osób szczególnie narażonych zalicza się:

- pacjentów po wielokrotnej transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych;
- chorych na hemofilię;
- pacjentów po dializach i przeszczepach;
- narkomanów oraz partnerów seksualnych osób chorych. [1]

Dużym ryzykiem zakażenia obarczeni są także pracownicy medyczni, w szczególności personel oddziałów zabiegowych. [1]

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów (GT) HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Patogenność i podatność wirusa na leczenie jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o GT1 wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną (RBV) i było istotnym ograniczeniem w czasach, gdy opcje te stanowiły standard terapeutyczny. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii, zwłaszcza u chorych zakażonych HCV. Obecnie dostępne leki pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1-2 oraz GT4-6, z kolei pacjentów zakażonych GT3 HCV ciągle uznaje się za grupę trudną do leczenia. Wykazano ponadto, że GT3 HCV zakłóca metabolizm lipidów i glukozy, a w konsekwencji powoduje zwiększoną podatność na rozwój marskości wątroby oraz pojawienie się raka wątrobowokomórkowego (HCC). [1]

Diagnostyka WZW-C opiera się na badaniach serologicznych, które mają na celu wykrycie przeciwciał anti-HCV, a także na czułych metodach molekularnych pozwalających na potwierdzenie obecności HCV RNA. Ze względu na brak jednoznacznej interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych kryterium rozpoznania przewlekłego WZW-C wymaga potwierdzenia utrzymywania się HCV RNA we krwi przez okres kilku miesięcy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2016 roku diagnoza przewlekłego WZW-C wymaga utrzymywania się HCV RNA, przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. [1]

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu. W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZW-C opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skale Scheuer'a i METAVIR określające stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4. [1]

Organizm ludzki jest jedynym znanym rezerwuarem HCV. W pierwszym etapie zakażenia dochodzi do rozwoju ostrego WZW-C, które w większości przypadków przebiega bezobjawowo, co utrudnia właściwą i szybką diagnozę. Oznaki zakażenia występują u około 20–30% zakażonych, zazwyczaj po 3 do 12 tygodniach od momentu zakażenia. Najczęstszym objawem jest niewielkie powiększenie wątroby, natomiast mogą też występować: zmęczenie, zmniejszenie łaknienia, dyskomfort w jamie brzusznej, ból mięśni, nudności i ogólne osłabienie. U około 15–25% zakażonych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, najczęściej poprzedzonej objawowym ostrym zapaleniem wątroby. U blisko 75–85% pacjentów obecność wirusa oraz podwyższony poziom markerów stanu zapalnego wątroby utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, co oznacza przejście zakażenia w stan przewlekły. Przewlekłe WZW-C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. Niekiedy pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero w wyniku rozwijającej się marskości wątroby. U większości pacjentów (około 70%) przewlekłe WZW-C manifestuje się też w postaci niespecyficznych objawów pozawątrobowych, takich jak: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych. [1]

W przebiegu przewlekłego WZW-C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. W przeważającej większości przewlekłe WZW-C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu obserwuje się postępujące uszkodzenie wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. [1]

Celem terapii przeciw WZW-C jest całkowita eliminacja zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a także ograniczenie ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inne osoby. [1]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego. [1]

1.3. Stan aktualny

Głównym celem leczenia pWZW-C jest eliminacja wirusa z organizmu oraz zapobieganie powikłaniom, tj. rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jak również redukcja ryzyka przenoszenia infekcji na inne osoby oraz zmniejszenie śmiertelności. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. SVR (ang. *sustained virologic response*), czyli niewykrywalny poziom wirusii mierzony zazwyczaj w 12 tygodniu lub rzadziej w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. [1]

Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu pWZW-C była terapia oparta na pegyloowanych interferonach, które dla wzmocnienia efektu terapeutycznego podawano łącznie z rybawiryną. Stosowanie terapii opartych na interferonie posiadało szereg ograniczeń związanych głównie z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych oraz niedostateczną skutecznością u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV. W ostatnich latach wprowadzono do terapii leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct acting antivirals*), które przyczyniły się do znacznego zwiększenia skuteczności leczenia. [1]

Obecnie dopuszczone do obrotu są 3 klasy leków DAA, które powinny stanowić leczenie z wyboru w pWZW-C. Wybór schematu terapeutycznego powinien uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii. [1] Poniżej zestawiono dostępne grupy leków DAA:

- **Inhibitory NS3/4A** – leki pierwszej generacji: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), symeprewir (SMV), mogą być stosowane jedynie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z pegINF i RBV. Do tej grupy leków zalicza się również parytaprewir (PTV), który wraz z ombitaswirem (OMB) i ritonawirem (inhibitorem CYP3A) wchodzi w skład preparatu Viekirax® oraz grazoprewir (GZR).
- **Inhibitory NS5B** – leki drugiej generacji: sofosbuwir (SOF), dazabuwir (DSV). SOF może być stosowany u chorych niezależnie od genotypu wirusa, może być stosowany zarówno w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z RBV i INF) jak i dwulekowej (w skojarzeniu jedynie z RBV).

- **Inhibitory NS5A** – daklataswir (DCV), ledipaswir (LDV), ombitaswir (OMB), welpataswir (VLP), elbaswir (EBR). DCV w skojarzeniu z SOF i RBV stosowany jest u pacjentów z genotypem 1, zaś w skojarzeniu z INF i RBV u pacjentów z genotypem 4. Dodatkowo, zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, u pacjentów o genotypie 1b DCV stosuje się w skojarzeniu z asuneprewirem (ASV). LDV stosowany jest wyłącznie w skojarzeniu z SOF, zaś OMB wraz z paritaprewirem i ritonawirem wchodzi w skład preparatu Viekirax®, zalecanego w leczeniu HCV o genotypach 1 i 4. VLP w skojarzeniu z SOF wchodzi w skład preparatu Epclusa®, jest to pierwszy preparat pan-genotypowy, tzn. skuteczny w leczeniu wszystkich 6 genotypów HCV. EBR stosowany jest w skojarzeniu z GZR.

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

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

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

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, według których zaleca się stosowanie schematów terapii bezinterferonowej. Co więcej, jak wskazują wyniki sprzedaży interferonów oraz SMV [3], 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 1.
Leki stosowane w leczeniu pWZW-C w ramach obowiązującego programu lekowego dla terapii bezinterferonowych [2]

Genotyp	Dopuszczalne schematy leczenia
1a	OBV/PTV/r + DAS + RBV
	SOF/LDV ± RBV
	GZR/EBR
1b	OBV/PTV/r + DAS
	SOF/LDV ± RBV
	DCV + ASV
	GZR/EBR
2	SOF + RBV
3, 5, 6	SOF + RBV ± PegIFN
4	OBV/PTV/r + RBV
	SOF + RBV ± PegIFN
	GZR/EBR

1.3.1. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowania liczebności populacji docelowej możliwe są 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 NFZ raportowane w odnalezionej analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 [4]. Szczegółowy opis wykorzystanych źródeł danych i metodyki obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale (2.5.6). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji docelowej w 2017 roku wynosi 12 580 osób.

Tabela 2.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	12 580

1.3.2. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Populacja, która może stosować SOF/VEL obejmuje dorosłych pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV o genotypach 1 – 6 [5]. Oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana, przeprowadzono w rozdziale 2.5.6, pomijając ograniczenie liczby pacjentów z WZW-C do zakażonych wirusem o genotypie 1 HCV (jak zrobiono w przypadku oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana	14 428

1.3.3. Populacja, u której SOF/VEL jest obecnie stosowany

Aktualnie SOF/VEL nie jest refundowany w leczeniu pWZW-C w Polsce. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych SOF/VEL.

Tabela 4.
Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów stosujących SOF/VEL	0

1.3.4. 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 2017 roku. Obecnie zawarto kontrakty do lipca 2017 roku. W analizie raportowaną kwotę przeskalowano na cały 2017 rok. [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.

Oszacowana łączna kwota zawartych umów na leki w 2017 roku 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. 484,78 mln zł, natomiast oszacowana łączna kwota umów związanych z procedurami wykonywanymi w ramach wyżej wymienionych programów lekowych wynosi ok. 21,00 mln zł. Oznacza to, że aktualnie wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z pWZW-C wynoszą 505,78 mln zł. Powyższe wydatki dotyczą leczenia pacjentów o dowolnym genotypie, zaś populacja docelowa analizy obejmuje wyłącznie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1. Uwzględniając fakt, iż pacjenci z GT1 HCV stanowią ok. 87,2% (odsetek oszacowany na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych sprzedażowych, patrz rozdz.2.5.4) populacji pacjentów z pWZW-C w Polsce oszacowano, że aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około 441,00 mln zł rocznie. Z uwagi na fakt, iż terapia SOF/VEL nie jest refundowana w leczeniu pWZW-C w Polsce, aktualnie nie są ponoszone żadne koszty związane ze stosowaniem interwencji ocenianej.

Tabela 5.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku

Parametr	Program lekowy B.2.	Program lekowy B.71.
Oszacowana kwota kontraktów zawarta przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku	Leki: 15,91 mln zł	Leki: 500,70 mln zł
	Procedury: 2,97 mln zł	Procedury: 23,97 mln zł
	Razem: 505,78 mln zł	
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	441,00 mln zł	
Aktualne wydatki płatnika związane z finansowaniem ocenianej interwencji	0 zł	

1.4. Interwencja oceniana

SOF jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [1]

VEL należy do inhibitorów białka NS5A HCV. Białko to umożliwia replikację RNA oraz tworzenie wirionów HCV. [1]

Zalecaną dawkę produktu Epclusa® stanowi jedna tabletki (400 mg SOF / 100 mg VEL) przyjmowana raz na dobę. Zalecane schematy leczenia i czas trwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). [1]

Tabela 6.
Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa® (wszystkie genotypy)

Populacja pacjentów ^a	Schemat	Czas leczenia
Brak marskości / skompensowana marskość wątroby	SOF/VEL SOF/VEL ± RBV ^b	12 tyg.
Zdekompensowana marskość wątroby	SOF/VEL + RBV	12 tyg.

a) W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV oraz pacjenci z nawracającym pWZW-C po przeszczepieniu wątroby.

b) Schemat należy rozważyć u pacjentów z GT3 i ze skompensowaną marskością wątroby

Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację SOF i VEL w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Epclusa® (w dniu 6 lipca 2016 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [1]

Obecnie preparat Epclusa® nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [1]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego. [1]

1.5. Interwencje opcjonalne

1.5.1. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [1]

Dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację RBV na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol®. Począwszy od 31 marca 2009 roku, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva®, Ribavirin Teva Pharma B.V.®, Ribavirin Mylan®. Natomiast w dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymały odpowiednio Copegus® 200 i 400. Ponadto dopuszczenie do obrotu na terenie Polski uzyskały również preparaty Moderiba® oraz Ribavirin Aurobindo®. [1]

Preparaty Rebetol®, Copegus® oraz Moderiba® są zalecane w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW-C. Preparaty Ribavirin Teva®, Teva Pharma BV®, Ribavirin Mylan® zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFNα2b lub IFNα2b u osób dorosłych i dzieci ≥3. roku życia. Natomiast preparaty Ribavirin Aurobindo® dopuszczony został do obrotu u chorych na WZW-C w skojarzeniu z PegIFNα2a lub IFNα2a. [1]

Dobowa dawka RBV zależy od masy ciała pacjenta oraz produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z RBV. Należy stosować dawkowanie zgodnie z odpowiednią ChPL dla leku, z którym RBV ma być stosowana. Produkty lecznicze Copegus® oraz Mederiba® podaje się w skojarzeniu z lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w dobowej dawce 1000 mg w przypadku pacjentów <75 kg oraz 1200 mg u pacjentów >75 kg. [1]

Rybawiryna, w postaci preparatów Rebetol® oraz Copegus®, w leczeniu przewlekłego WZW-C finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego: *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C*. Ponadto pacjenci kwalifikujący się do terapii preparatem Viekirax® otrzymują nieodpłatnie preparat Moderiba®, który nie został nieujęty w wykazie leków refundowanych. [1]

1.5.2. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [1]

Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację LDV w skojarzeniu z SOF w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Harvoni® na terenie całej Unii Europejskiej. [1]

Preparat wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 90 mg LDV oraz 400 mg SOF, przyjmowaną doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Czas trwania terapii produktem Harvoni® uzależniony jest od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu z lub bez RBV zgodnie z poniżej przedstawionymi schematami. [1]

Tabela 7.
Czas trwania terapii SOF/LDV

Populacja ^a	Czas trwania terapii [tyg.]
GT1, 4, 5 lub 6 HCV	
Pacjenci bez marskości	1. 12 tygodni • 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych GT1 HCV • 12 tygodni w skojarzeniu z RBV lub 24 tygodnie bez RBV należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	2. 12 tygodni w skojarzeniu z RBV 3. 24 tygodnie bez RBV • 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	4. 12 tygodni w skojarzeniu z RBV • bez RBV 12 tygodni u pacjentów bez marskości wątroby lub 24 tygodnie u pacjentów z marskością wątroby można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia	5. 12 tygodni w skojarzeniu z RBV • bez RBV przez 24 tygodnie można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania RBV lub jej nie tolerują
GT3 HCV	
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i (lub) u których nie powiodło się uprzednie leczenie	• 24 tygodnie w skojarzeniu z RBV

a) W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem HIV

Preparat Harvoni® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”. Refundacja ta obejmuje chorych na przewlekłe WZW-C, zakażonych genotypem HCV. [1]

1.5.3. Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (Viekirax®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A [1]

Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem OBV/PTV/r w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Viekirax® na terenie całej Unii Europejskiej. [1]

Preparat Viekirax® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 2 tabletki zawierające 12,5 mg OBV, 75 mg PTV i 50 mg rytonawiru, przyjmowane doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Viekirax® należy przyjmować wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii produktem Viekirax® uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby. [1]

Tabela 8.
Schemat dawkowania preparatu Viekirax®

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

* W przypadku zakażeń o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.

Preparat Viekirax® objęty jest w Polsce refundacją w ramach programu lekowego: *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową*. Finansowanie preparatu Viekirax® ze środków publicznych obejmuje chorych na przewlekłe WZW-C. [1]

1.5.4. Dasabuwir (Exviera®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A. [1]

Dnia 15 stycznia 2015 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację terapii skojarzonej z wykorzystaniem DAS w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Exviera® na terenie całej Unii Europejskiej. [1]

Leczenie pWZW-C u dorosłych z zakażeniem genotypem 1 HCV, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletką) dwa razy na dobę (rano i wieczorem). W zależności od podtypu wirusa oraz marskości wątroby Exviera® może być podawany w skojarzeniu z produktem Viekirax® lub Viekirax® i RBV przez okres od 12 do 24 tyg. Szczegółowe informacje odnośnie długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 9). [1]

Tabela 9.
Schematy podawania produktu leczniczego Exviera®

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Exviera® + OBV/PTV/r	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Exviera® + OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera® + OBV/PTV/r + RBV	24 tygodnie

Preparat Exviera® objęty jest w Polsce refundacją w ramach programu lekowego: *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową*. Finansowanie Exviera® ze środków publicznych obejmuje chorych na przewlekłe WZW-C zakażonych genotypem HCV – w skojarzeniu z OBV/PTV/r i ewentualnie RBV. [1]

1.5.5. Daklataswir (Daklinza®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX14. [1]

Dnia 22 sierpnia 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację DCV w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową Daklinza® na terenie całej Unii Europejskiej. [1]

Preparat Daklinza® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV. Rekomendowana dawka leku wynosi 60 mg DCV przyjmowana doustnie jeden raz na dobę. Daklinza® musi być przyjmowany wraz z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV, a czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa oraz obecności marskości wątroby. [1]

Tabela 10.
Schemat dawkowania preparatu Daklinza®

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
GT1 lub 4, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza® + SOF	12 tygodni
GT 1 lub GT 4, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza® + SOF	W przypadku CTP A lub B: 24 tygodnie bądź 12 tygodni w skojarzeniu z RBV W przypadku CTP C: 24 tygodnie (± RBV)
GT 3, pacjenci bez marskości wątroby	Daklinza® + SOF	12 tygodni
GT3, pacjenci z marskością wątroby	Daklinza® + SOF	24 tygodnie (± RBV)
GT 4, bez marskości bądź z wyrównaną marskością wątroby	Daklinza® + PegIFNα + RBV	24 tygodnie stosowania preparatu Daklinza + 24-48 tygodni stosowania PegIFN α i RBV ^a
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby, bez marskości	Daklinza® + SOF	12 tygodni (+RBV)
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby z marskością CTP A lub CTP B	Daklinza® + SOF	W przypadku GT 1 lub 4: 12 tygodni (+RBV) W przypadku GT 3: 24 tygodnie (± RBV)
GT1, GT 3, GT 4 pacjenci z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby z marskością CTP C	Daklinza® + SOF	24 tygodnie (± RBV)

a) Jeśli u pacjenta wartość RNA HCV jest niewykrywalna zarówno w 4., jak i w 12. tygodniu leczenia, wszystkie 3 składniki schematu leczenia należy stosować przez łączny okres 24 tygodni. Jeśli pacjent osiągnie niewykrywalną wartość RNA HCV, lecz nie w obu tygodniach 4. i 12., produkt leczniczy Daklinza® należy odstawić po 24 tygodniach, a PegIFNα i RBV nadal stosować przez łącznie 48 tygodni.

Preparat Daklinza® jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową*, przy czym finansowanie dotyczy terapii skojarzonej z ASV wyłącznie u pacjentów zakażonych genotypem 1b HCV. [86] Lek jest wydawany pacjentom nieodpłatnie. [1]

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja terapii SOF/VEL w ramach programu lekowego B.71 w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Wybór dłuższego horyzontu czasowego został podyktowany 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 aktualnego stanu finansowania terapii leczenia pWZW-C (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem SOF/VEL w ramach programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy z łącznej perspektywy płatnika publicznego

i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty stanu zdrowia.

W przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki przeciwwirusowe oraz na świadczenia związane z ich zastosowaniem są takie same z obu perspektyw.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z pWZW-C zakażonych wirusem o genotypie 1.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 (dotyczy preparatu Zepatier®) [4]. Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2020. Następnie, uwzględniając udział pacjentów z GT1 HCV wśród wszystkich z pWZW-C, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej analizy.

Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów (rozkład genotypów i poziom zwłóknienia) określono na podstawie polskich badań obserwacyjnych i epidemiologicznych oraz polskich danych sprzedażowych dla leków przeciwwirusowych. Dane dotyczące efektywności uwzględnionych terapii przeciwwirusowych pochodzą z przeprowadzonej analizy klinicznej [6] oraz - w przypadku preparatów nieuwzględnionych w analizie klinicznej - odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [7].

W analizie założono, że SOF/VEL nie będzie zastępował dwulekowych terapii interferonowych. Z związku z tym, w analizie nie uwzględniono wydatków płatnika z wiązanych z tymi terapiami jako kosztu nieróżnicującego scenariusze analizy. We wcześniejszych latach, gdy dostępne były jedynie terapie wymagające stosowania interferonów (IFN) istniała grupa pacjentów, którzy nie mogli być leczeni przeciwwirusowo ze względu na brak dostępu do odpowiedniej terapii (m.in. z powodu stwierdzenia przeciwwskazań do stosowania IFN). Ponadto u części pacjentów z pWZW-C dostępne wówczas terapie oparte na IFN były nieskuteczne. Wprowadzenie w 2015 roku programu lekowego z zastosowaniem terapii bezinterferonowych było odpowiedzią na zapotrzebowanie tych pacjentów. Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo terapii bezinterferonowych, można przypuszczać, że pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania IFN lub po wcześniejszym niepowodzeniu terapii IFN podjęli leczenie pWZW-C w ramach nowego programu lekowego. Najpewniej jest to jeden z powodów, dla których od 2016 roku nastąpił znaczący wzrost liczby pacjentów z WZW-C objętych leczeniem przeciwwirusowym. Jednocześnie zaobserwowany wzrost liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo

może być spowodowany zwiększoną świadomością populacji Polski dotyczącą zagrożenia związanego z zakażeniem WZW-C oraz większą skłonnością do podejmowania leczenia wśród pacjentów, w związku z brakiem konieczności stosowania uciążliwej terapii opartej na interferonach.

W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego, włączani są do terapii równomiernie w ciągu roku, tj. na początku każdego cyklu w ciągu roku leczenie rozpoczyna taka sama liczba pacjentów. Długość jednego cyklu w analizie przyjęto jako 4 tygodnie. Z uwagi na bardzo wysoką skuteczność bezinterferonowych terapii przeciwwirusowych w obliczeniach analizy przyjęto, że pacjenci nie przerywają rozpoczętego leczenia – otrzymują pełną terapię zgodnie z czasem określonym w programie lekowym / charakterystyce produktu leczniczego. Po zakończeniu leczenia poszczególnymi preparatami przeciwwirusowymi w analizie uwzględniono dodatkowo okres 24-tygodniowego oczekiwania na sprawdzenie uzyskanej odpowiedzi SVR. Zgodnie z zapisami programu lekowego, jako sukces zastosowanej terapii zdefiniowano uzyskanie SVR24 (niewykrywalne HCV RNA po 24 tygodniach od zakończenia terapii). W analizie przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, choroba została wyleczona i nie nastąpi jej nawrót.

W programie lekowym nie opisano możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku przerwania czy niepowodzenia leczenia. Zgodnie z zapisami charakterystyk produktów leczniczych stosowanych w ramach programu lekowego, nie wykazano skuteczności poszczególnych produktów u pacjentów leczonych wcześniej lekami z tej samej grupy (inhibitory NS3/4A lub NS5A) oraz oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy takimi grupami leków. W związku z powyższym należy przypuszczać, że pacjenci mogą być leczeni w ramach programu lekowego tylko raz. Co więcej, zważywszy na bardzo wysoką skuteczność stosowanych leków (94–100%), liczba pacjentów po niepowodzeniu leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem terapii bezinterferonowych jest niewielka. Z uwagi na to w analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz, a wybór zastosowanego leku jest zgodny z przyjętym rozpowszechnieniem. Należy podkreślić, że brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet, gdyż wprowadzana terapia charakteryzuje się porównywalną skutecznością z interwencjami już stosowanymi, więc porównywalna liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym uzyska SVR24. Ponadto, w związku z brakiem danych dotyczących leczenia pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii terapii, nie ma możliwości określenia, w jakich ewentualnie sekwencjach poszczególne leki są stosowane. W związku z powyższym, w przypadku uwzględniania w analizie kolejnej linii terapii konieczne byłoby w jej przypadku przyjęcie uśrednionego kosztu, którego różnicowanie pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym analizy byłoby nieuzasadnione.

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej nie będzie stosowana terapia trójlekowa z zastosowaniem SMV w skojarzeniu z interferonami i RBV oraz dwulekowe terapie interferonowe. Powodem nieuwzględnienia powyższych terapii w analizie jest ich zdecydowanie niższa skuteczność w porównaniu do terapii bezinterferonowych [8] oraz aktualna sprzedaż tych leków – od momentu wprowadzenia terapii bezinterferonowych sprzedaż SMV jest znikoma [3]. Do maja 2017 roku refundowane w ramach programu B.2 był również BOC oraz TVR, obecnie nie znajdują się one już na

wykazie leków refundowanych. Udziały leków w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe NFZ oraz dane otrzymane od Zamawiającego. W scenariuszu nowym założono, że SOF/VEL zastępować będzie aktualnie dostępne preparaty równomiernie do ich obecnych udziałów.

W poniższej tabeli (Tabela 11) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 11.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z pWZW-C w Polsce	Analiza weryfikacyjna do zlecenia 26/2017	[4]
	Rozkład genotypów w populacji pacjentów z pWZW-C	Flisiak 2016, dane sprzedażowe terapii bezinterferonowych	[3, 9]
	Struktura włóknienia wątroby wśród pacjentów z pWZW-C	Pierucka 2016	[10]
Rozpowszechnienie	Udział poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym	Dane sprzedażowe NFZ, dane otrzymane od Zamawiającego	[3]
	Odsetek pacjentów stosujących SOF/VEL w scenariuszu nowym	Założenie	Rozdz. 2.7.2
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii	ChPL	[5, 7, 11–13]
	Dawkowanie		
	Skuteczność terapii	Analiza kliniczna, ChPL	[6, 7]
Koszty	Koszt preparatu Epclusa®	Dane otrzymane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych leków przeciwwirusowych	Analiza ekonomiczna (koszty RBV, LDV/SOF, OBV/PTV/r oraz DAS), koszt DCV na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz przetargów	[14–18]
	Koszty leczenia działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna (koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz częstość ich występowania w zależności od zastosowanej interwencji)	
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Analiza ekonomiczna	[14]
	Koszty stanu zdrowia	Analiza ekonomiczna (koszty stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi SVR i marskości wątroby: Kaczor 2012, Orlewska 2003, Simon 2006) skompilowano ze skutecznością poszczególnych terapii	

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy dla SOF/VEL jako pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych dotyczących liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo w ramach programów lekowych B.71 i B.2 w latach 2012–2016 oszacowano liczebność populacji docelowej.
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
4. W oparciu o zapisy aktualnego programu lekowego oraz dane sprzedażowe i dane od Zamawiającego dotyczące zużycia leków przeciwwirusowych w leczeniu populacji docelowej określono rozpowszechnienie dostępnych interwencji w scenariuszu istniejącym.
5. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie terapią SOF/VEL w scenariuszu nowym.
6. Określono schematy leczenia poszczególnymi interwencjami (czas trwania terapii, dawkowanie), koszty leków, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty stanów zdrowia (koszty leczenia związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zwłóknienia wątroby).
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania terapii SOF/VEL ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu SOF/VEL ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do D). 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 [19], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że SOF/VEL będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [20] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [21], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

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

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C z HCV o genotypie 1 HCV.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

1. dane epidemiologiczne odnalezione w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet,
2. dane z Uchwał Rady NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego,
3. kontrakty NFZ ze świadczeniodawcami na 2017 rok,
4. dane sprzedażowe raportowane przez NFZ,

5. dane z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 dla „Wniosku o objęcie refundacją leku Zepatier® (grazoprewir + elbaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (IDC-10 B 18.2)” [4].

Wymienione źródła danych umożliwiają przeprowadzenie dwóch rodzajów oszacowań:

- liczby pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo (w tym z zastosowaniem interferonów) – dane z analizy weryfikacyjnej oraz dane z uchwał NFZ, które dotyczą zarówno liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.71, jak i B.2,
- liczby pacjentów z pWZW-C leczonych bezinterferonowymi terapiami przeciwwirusowymi – dane z kontraktów oraz dane sprzedażowe NFZ, odpowiednie oszacowania na podstawie wielkości sprzedaży interferonów nie są możliwe ze względu na brak wyróżnienia jaka część z nich refundowana jest w leczeniu WZW-C, a jaka w leczeniu WZW-B, dodatkowo w leczeniu WZW-C terapia interferonami w zależności od schematu ma różne długości leczenia.

Dane epidemiologiczne dotyczą wszystkich pacjentów z pWZW-C zakażonych HCV, bez wyróżnienia jaka część z nich zostanie poddana leczeniu.

Poniżej w kolejnych podrozdziałach opisano uwzględnione źródła danych. W rozdziale z podsumowaniem przedstawiono zestawienie wszystkich danych oraz oszacowanie liczebności populacji docelowej.

2.5.1. Dane epidemiologiczne

2.5.1.1. Zapadalność

Dynamikę wzrostu występowania WZW-C w Polsce określono na podstawie danych dotyczących zapadalności na WZW-C odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Danych poszukiwano na stronach Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS), Państwowego Zakładu Higieny (PZH) oraz Instytutu Ochrony Zdrowia. Dodatkowo dokonano przeszukania publikacji z czasopisma „Przegląd Epidemiologiczny”. Szukano najbardziej aktualnych danych.

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

- meldunki PZH [22] – opracowane zostały na podstawie zachorowań rejestrowanych w systemie nadzoru epidemiologicznego, publikowane meldunki tworzone są we współpracy z GIS,
- raport GIS [23] – opracowane zostały na podstawie informacji przesłanych przez państwowe, wojewódzkie, powiatowe i graniczne inspektoraty sanitarne.

Pozostałe odnalezione źródła danych bazują na informacjach raportowanych w dwóch przytoczonych opracowaniach:

- raport „HCV w Polsce” opublikowany na stronie Instytutu Ochrony Zdrowia przedstawia dane zaczerpnięte m.in. z raportu GIS, PZH oraz publikacji dotyczących badań nad WZW-C w Polsce (Flisiak 2011 [24], Godzik 2012 [25]), w raporcie przedstawiono liczbę nowo zgłoszonych przypadków WZW-C w latach 2005–2013, należy zwrócić uwagę, że od czasu opublikowania raportu (2015 rok) dla niektórych z wykorzystanych tam źródeł informacji pojawiły się bardziej aktualne dane,
- raporty wydane przez GUS „Zdrowie i ochrona zdrowia w 2014 r” [26] oraz „Zdrowie i ochrona zdrowia w 2015 r” [27] dotyczące stanu zdrowia w Polsce w ujęciu ogólnym, dane na temat liczby zachorowań na pWZW-C przedstawiono tam w sposób zagregowany,
- coroczne artykuły opublikowane w „Przeglądzie Epidemiologicznym” przedstawiają dane na temat liczby nowych przypadków WZW-C określonej na podstawie danych zbiorczych z biuletynów rocznych PZH „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” oraz danych z Departamentu Badań Demograficznych i Rynku Pracy Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących zgonów z powodu WZW-C, [28]
- prezentacja „Wirusowe zapalenie wątroby – sytuacja epidemiologiczna” (Piaskowska 2015 [29]) opisująca sytuację epidemiologiczną WZW-A, B i C w województwie łódzkim, oraz w całej Polsce, dla każdego typu określono grupy ryzyka oraz występowanie choroby, liczbę nowo zgłoszonych przypadków w latach 2010 – 2014 oraz dla pierwszego półrocza roku 2015.

W tabeli poniżej przedstawiono dane zebrane z odnalezionych źródeł (Tabela 12). W przypadku meldunków PZH najaktualniejsze dane pochodzą z 15 kwietnia 2017 roku. 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 nowe kryteria rozpoznania 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 rozpoznania z roku 2009 poprzez wprowadzenie dodatkowego kryterium laboratoryjnego (wykrycie antygenu rdzeniowego HCV). W celu porównania liczby przypadków WZW-C określonych zgodnie z kryteriami rozpoznania obowiązującymi z 2005 i 2014 roku poza raportem z 2015 roku zebrano także dane dla roku 2014. W przypadku raportów GIS przedstawiono 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 12.
Liczba zgłoszonych przypadków WZW-C w Polsce w poszczególnych latach.

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015 [30]	Raport GUS
1997	998					
1998	1560					

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015 [30]	Raport GUS
1999	1836					
2000	1956					
2001	1839					
2002	1894					
2003	2137					
2004	2157					
2005	2995	-	-	2993	-	-
2006	2946	-	-	3025	-	-
2007	2751	-	-	2811		--
2008	2353	-	-	2393		-
2009	1939 ^b /1891 ^c	1939	-	1969	2338 ^a	-
2010	2021 ^b /2212 ^c	2111	2169	2178		2,2 tys.
2011	2151 ^b /2189 ^c	2338	2189	2189		2,2 tys.
2012	2265 ^b /2292 ^c	2360	2265	2265	2359	2,3 tys.
2013	2671 ^b /2644 ^d	2706	2641	2632	2705 ^b /2641 ^c	2,6 tys.
2014	3078 ^b /3551 ^d	3551	3553	-	-	3,5 tys.
2015	4285 ^d	4284	1944 - I połowa	-	-	4,3 tys.
2016	4277 ^d	-	-	-	-	-
2017	1489 ^e	-	-	-	-	-

a) mediana dla lat 2007-2011

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

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

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

e) liczba nowych przypadków do 30 kwietnia 2017 roku

Dane raportowane w publikacjach źródłowych (PZH oraz GIS) są zbieżne. Niewielkie różnice pomiędzy nimi mogą wynikać z przyjętych 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. W latach 2013–2015 można zaobserwować wzrost wykrywalności, który może być spowodowany działalnością PZH w kierunku zwiększenia świadomości w populacji Polski na temat WZW-C oraz wprowadzeniem do refundacji bezinterferonowych terapii. Istotna dla określenia liczby nowo rozpoznanych przypadków jest także częsta zmiana definicji rozpoznania, na podstawie której określane jest, czy dana osoba choruje na WZW-C, czy też nie. W latach 2015–2016 ponownie nastąpiła stabilizacja liczby nowo rozpoznanych przypadków WZW-C. Na początku roku 2017 odnotowuje się niewielki spadek wykrywalności – do 30 kwietnia 2017 zanotowano 1489 przypadki, co oznacza około 5% spadku w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku.

Powyższe dane wskazują liczbę pacjentów, u których rocznie rozpoznaje się chorobę, nie odnaleziono jednak danych (w postaci badań czy rejestrów) pozwalających na określenie liczby lub odsetka chorych objętych leczeniem. 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 dostępne jest tylko dla pacjentów z przewlekłą postacią choroby, jednak raporty epidemiologiczne nie uwzględniają podziału na postać ostrą i przewlekłą WZW - C. W celu wyznaczenia liczby pacjentów z pWZW-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 do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi bardzo rzadko, tj. u około 0,02% zakażonych rocznie. [31] Z uwagi na fakt, iż w Polsce stopień wykrywalności HCV jest niski (jedynie 17,5% [8]) można przypuszczać, że zgłaszane przypadki w większości dotyczą już choroby przewlekłej. Dlatego w dalszych obliczeniach przyjęto, że 80% (górną wartość zakresu) spośród wszystkich rozpoznań dotyczy pacjentów z przewlekłą postacią choroby.

Finalnie, bazując na danych epidemiologicznych, liczbę pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię przeciwwirusową oszacowano w następujących krokach:

- przyjęto, że w kolejnych latach wykrywalność pWZW-C utrzymywać się będzie na poziomie z lat 2015–2016 (tj. ok. 4300 nowych przypadków rocznie),
- przyjęto, że 80% osób spośród tych, u których rozpoznano WZW-C to pacjenci z przewlekłą postacią choroby.

Podsumowanie oszacowania liczby pacjentów, u których rozpoznano pWZW-C w Polsce w 2017 roku przedstawiono poniższej (Tabela 13).

Tabela 13.
Oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z pWZW-C na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Odsetek	2017
Liczba nowych rozpoznań WZW-C w Polsce	-	4300
Pacjenci z przewlekłym WZW-C	80%	3440

2.5.1.2. Chorobowość

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 [32]. 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). [32]

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. [33, 34] 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 [32]). Dokumenty PZH wskazują jednocześnie, że obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych ok. 53 tys. osób z aktywnym WZW-C (por. Tabela 12), a więc wymagających leczenia przeciwwirusowego.

Tabela 14.
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 [32]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW typu C	ok. 53 tys.	PZH [35]

Dane dotyczące chorobowości oraz zapadalności pWZW-C w Polsce ze względu na ich ograniczenia, nie zostały wykorzystane do wyznaczenia liczebności populacji docelowej, przedstawione zostały wyłącznie w celach poglądowych.

2.5.2. Dane z Uchwał Rady NFZ

Dane dotyczące liczby pacjentów z pWZW-C w Polsce, którzy obecnie poddani byli leczeniu przeciwwirusowemu w latach 2013-2016, zaczerpnięto z raportów NFZ nt. liczby świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych B.2 i B.71 (Uchwały Rady NFZ [36–39]).

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (Uchwały Rady NFZ [36–39]) w 2013 roku do programu *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C* zakwalifikowano 7 111 osób, w 2014 – 7 092 osób, zaś w roku 2015 – 5 440 osoby. Ponadto w 2015 roku 2 476 osoby leczone były w ramach

programu *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* (Tabela 15).

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 2016 rok w ramach programu lekowego B.71 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* co najmniej jedną dawkę leku otrzymało 8701 pacjentów (w szczególności w tej liczbie pacjentów uwzględnione zostały osoby, które rozpoczęły leczenie w roku 2015 i 2016 w roku kontynuowali terapię), natomiast świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD - 10 B 18.2)” rozliczono dla 8677 pacjentów. (Tabela 16, Tabela 17). Nieznaczna różnica w raportowanych liczebnościach sugeruje, że wnioskowanie na podstawie opisywanej liczby pacjentów ze sprawozdania NFZ na temat łącznej liczby pacjentów leczonych w całym 2016 roku wiąże się z niewielką niepewnością. Należy jednak zaznaczyć, że tak raportowana liczba pacjentów nie daje informacji o czasie leczenia danego pacjenta, jaki przypada na dany rok kalendarzowy.

Tabela 15.

Dane z Uchwał NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programach lekowych B.2 i B.71

Program lekowy	Produkt rozliczeniowy	2013 ^a	2014 ^a	2015 ^a	2016 ^b
B.2	Na podstawie rozliczonych leków	7 111	7 092	5 440	1 585
	Na podstawie rozliczonej diagnostyki	-	-	-	1 792
B.71	Na podstawie rozliczonych leków	-	-	2 476	8 701
	Na podstawie rozliczonej diagnostyki	-	-	-	8 677
Łącznie	Na podstawie rozliczonych leków	7 111	7 092	7 916	10 286
	Na podstawie rozliczonej diagnostyki	-	-	-	10 469

a) przedstawione liczby pacjentów nie koniecznie odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych przeciwwirusowo w ramach programów B.2 i B.71 – wartości uzyskano po zsumowaniu liczby pacjentów, u których realizowane były świadczenia w różnych komórkach organizacyjnych (m.in. poradnia hepatologiczna, poradnia chorób zakaźnych, poradnia transplantologiczna), zatem możliwe jest, że dany pacjent, który leczony był w różnych komórkach policzony został kilkakrotnie,

b) liczbę pacjentów na podstawie danych o rozliczonych kosztach leków uzyskano po zsumowaniu liczb pacjentów, u których stosowano poszczególne leki w ramach programu.

W przypadku programu lekowego B.2 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C* można stwierdzić, że leczonych w 2016 roku było maksymalnie 1792 pacjentów – dla tylu rozliczono diagnostykę w ramach tego programu. U 1585 pacjentów rozliczono podanie interferonów, w tym 1021 osób stosowało terapię trójlekową (BOC/TVR/SMV oraz SOF + RBV + IFN), co oznacza, że 564 osób stosowało tylko terapię dwulekową z zastosowaniem interferonów. Są to najpewniej pacjenci, którzy terapię rozpoczęli jeszcze w 2015 roku i ze względu na czas trwania terapii interferonami (nawet 72 tygodnie) leczeni byli w 2016 roku. Dodatkowo w I połowie 2016 roku leczonych było 1304 pacjentów, zatem w II połowie 2016 roku terapię interferonową rozpoczęło około 281 pacjentów. Przypuszczalnie w kolejnych latach liczba pacjentów stosujących interferony będzie nadal spadać. Na podstawie przedstawionych danych można zaobserwować, że od kiedy dostępne są terapie bezinterferonowe, znacząco zmniejszyła się liczba pacjentów w programie B.2, w którym dostępne są terapie

interferonowe. W 2016 roku zaledwie u 1792 pacjentów rozliczono diagnostykę w tym programie, z czego w II połowie roku było to tylko około 300 osób.

Tabela 16.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW-C w 2016 roku

Program lekowy	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów – I połowa 2016 roku	Liczba pacjentów – 2016 rok
B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	Leki w programie - INTERFERONUM ALFA	11	11
	Leki w programie - PEGINTERFERONUM ALFA-2A	1 154	1 425
	Leki w programie - PEGINTERFERONUM ALFA-2B	139	149
	Leki w programie - RIBAVIRINUM	587	1 465
	Leki w programie - BOCEPREVIRUM	34	34
	Leki w programie - TELAPREVIRUM	4	4
	Leki w programie - SYMEPREVIRUM	96	117
	Leki w programie – razem^a	1 304	1 585
	Diagnostyka w programie B.2	1 498	1 792
	B.71 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową	Leki w programie - DASABUVIRUM	2 426
Leki w programie - OMBITASVIRUM, PARITAPREVIRUM, RITONAVIRUM		2 543	4 673
Leki w programie - DAKLATASVIRUM		112	278
Leki w programie - LEDIPASVIRUM, SOFOSBUVIR		869	2 884
Leki w programie - SOFOSBUVIRUM		274	866
Leki w programie - razem^b		3 798	8 701
Diagnostyka w programie B.71		4 120	8 677

a) liczba pacjentów wyznaczona na podstawie danych dla interferonów,

b) do łącznej liczby pacjentów nie wliczono tych stosujących dasabuwir, są oni liczeni w OBV/PTV/r.

Ze względu na sposób raportowania danych w Uchwałach NFZ, nie ma możliwości precyzyjnego oszacowania liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.2 oraz B.71, wartość ta waha się w 2016 roku od około 10 300 osób do około 10 500 osób. Można jednak zauważyć, że liczba pacjentów leczonych przeciwwirusowo z każdym rokiem wzrasta.

2.5.3. Kontrakty NFZ

2.5.3.1. Kontrakty na 2017 rok

Na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na realizację programów lekowych do lipca 2017 roku [3] określono łączną kwotę kontraktów związaną z leczeniem pacjentów w programie lekowym B.71 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* w tym okresie. W analizie przeskalowano dostępne dane na cały 2017 rok. Oszacowana kwota umów przypadająca na leki w programie B.71. wynosi 484 780 338 zł (Tabela 17)

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 poszczególnych leków w programach lekowych [3]. Przyjęto, że udziały wartości umów dla poszczególnych substancji są równe udziałom odpowiednich kwot refundacji. Wykorzystując oszacowane średnie wartości umów zawartych w 2017 roku na poszczególne substancje oraz średnie koszty terapii odpowiednimi lekami, oszacowano liczbę pacjentów z pWZW-C, która w roku 2017 może być leczona przeciwwirusowo. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Oszacowania liczby pacjentów z pWZW-C leczonych bezinterferonowo na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku (dane z 25.07.2017)

Substancja czynna	Sumaryczna wartość kontraktów na leki w programie lekowym w 2017 roku	Kwota refundacji substancji (V 2016 - VI 2017)	Udział w kwocie refundacji	Szacowana wartość kontraktów w 2017 roku	Średni koszt terapii ^a	Liczba pacjentów
SOF		59 832 567 zł	12,7%	61 524 370 zł	44 385,00 zł	1 386
DAS		16 313 226 zł	3,5%	16 774 493 zł	3 159,11 zł	5 310
DCV		10 758 458 zł	2,3%	11 062 660 zł	46 472,82 zł	238
SOF/LDV	484 780 338 zł ^b	182 184 714 zł	38,6%	187 336 099 zł	39 000,00 zł	4 803
OBV/PTV/r		202 360 839 zł	42,9%	208 082 716 zł	35 947,79 zł	5 788
Razem		-	-	-	-	12 216^c

a) średni koszt terapii wyznaczono w oparciu o tygodniowy koszt terapii uwzględniony w analizie (Tabela 49) oraz średni czas trwania terapii (Tabela 45), przy czym w przypadku terapii OBV/PTV/r wyznaczono średni czas trwania terapii niezależnie od genotypu i stopnia włóknienia wątroby

b) wartości umów za okres styczeń-czerwiec 2017 przeskalowano na pełen rok, wartość za pół roku- 187 269 516 zł

c) łączna liczba pacjentów wyznaczona została, jako suma pacjentów stosujących SOF, DCV, SOF/LDV i OBV/PTV/r; pacjenci stosujący DAS wliczeni są w liczbę pacjentów stosujących OBV/PTV/r

Uzyskane wyniki wskazują, że w roku 2017 terapię przeciwwirusową może podjąć 12216 pacjentów z pWZW-C, należy jednak zauważyć, że wartość ta została oszacowana tylko na podstawie kontraktów dotyczących programu B.71. Nie ma możliwości przeprowadzenia analogicznych obliczeń dotyczących pacjentów w programie B.2. Raportowana w komunikacie DGL sprzedaż interferonów (która posłużyłaby do wyznaczenia udziału interferonów w całkowitym koszcie kontraktu na program B.2) dotyczy zarówno leczenia WZW-C jak i WZW-B i brak jest danych mogących posłużyć do wyobrobienia kwoty refundacji przeznaczonej na leczeniu WZW-C. Dodatkowo interferony stosowane są w skojarzeniu z różnymi lekami (BOC, SMV, TVR, SOF, RBV) i w zależności od schematu mają różne długości leczenia.

Oszacowana liczba różni się od raportowanej w Uchwałach Rady NFZ liczby pacjentów leczonych w 2016 roku (patrz. 2.5.2). Najpewniej wynika to z nieuwzględnienia wartości kontraktu na leki w programie B.2, z przyjętych w obliczeniach założeń m.in. o rozkładzie udziałów poszczególnych substancji w wielkości refundacji oraz średniego czasu leczenia. Dodatkowo na chwilę obecną zawarto kontrakty do lipca 2017 roku i założenie dotyczące takiej samej wielkości kontraktu na resztę roku może nie być spełnione.

2.5.3.2. Kontrakty na 2016 rok

Analogiczne obliczenia przeprowadzono na podstawie kontraktów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na realizację programów lekowych w 2016 roku, przy uwzględnieniu wysokości kwoty refundacji z 2016 roku. Wysokość kontraktów na leki w programie lekowych B.71 w 2016 roku wyniosła 444,48 mln zł, zatem przy uwzględnieniu średniego kosztu terapii jak powyżej (patrz Tabela 17) wynika, że w 2016 roku mogło być leczonych 11 228 pacjentów. Wartość ta jest wyższa niż raportowana w Uchwałach Rady NFZ (na podstawie Uchwał w 2016 roku leczonych w ramach programu było 8 701 pacjentów).

2.5.4. Dane NFZ dotyczące sprzedaży terapii bezinterferonowych

Kolejną metodą oszacowania liczebności 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:

- OBV/PTV/r ± DAS (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV),
- DCV (stosowany w skojarzeniu z ASV),
- SOF (w skojarzeniu z RBV i/lub PegIFNα),
- SOF/LDV (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV).

Od 1 maja 2017 roku na wykazie leków refundowanych w ramach programu B.71 refundowany jest preparat Zepatier® (grazoprewir/elbaswir). Nie został on uwzględniony w obliczeniach ze względu na brak danych sprzedażowych.

W poniższej tabeli przedstawiono nazwy handlowe poszczególnych substancji wraz z ich charakterystyką (Tabela 18).

Tabela 18.
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 pWZW-C leczonych bezinterferonowo w 2016 roku przeanalizowano dane raportowane przez NFZ za rok 2016 [3] dotyczące liczby sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane wartości (Tabela 19).

Tabela 19.
Liczba sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej

Nazwa leku	2016											
	sty	lut	mar	kwi	maj	cze	lip	sie	wrz	paź	lis	gru
Viekirax®	726	869	851	908	1012	707	821	1047	881	154	2259	2051
Exviera®	750	872	837	791	917	684	861	925	1163	141	1770	1853
Daklinza®	40	46	54	62	121	74	86	133	117	112	192	248
Harvoni®	52	147	211	393	425	645	716	671	704	639	1404	1838
Sovaldi®	22	51	78	119	112	199	327	306	289	195	547	689

W przeprowadzonych oszacowaniach wykorzystano również długość czasu leczenia poszczególnymi substancjami oraz charakterystykę populacji docelowej (szerzej omówioną w rozdziale A.2). Wykorzystane wartości przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 20.
Czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami uwzględnionymi w obliczeniach

Nazwa leku	Genotyp	Czas trwania leczenia	
		Bez marskości	Marskość
Viekirax®	1a	12	24
	1b	12	12
	4	12	24/12 ^a
Exviera®	1a	12	24
	1b	12	12
Daklinza®	1b	24	24
Harvoni®	1	12	12
Sovaldi®	2	12	12
	3-6	12 lub 24	12 lub 24

a) w lipcu 2016 roku nastąpiła zmiana zapisów ChPL dla preparatu Viekirax®, w genotypie 4 u pacjentów z marskością wątroby skrócono czas trwania leczenia z 24 na 12 tygodni, w obliczeniach uwzględniono tą zmianę,

b) SOF w GT2 do GT6 HCV stosowany może być z RBV przez 24 tygodnie lub z PegIFN + RBV przez 12 tygodni, podział pacjentów na stosowane schematy otrzymano od Zamawiającego (patrz rozdz. A.3)

Tabela 21.
Rozkład na genotypy HCV na podstawie publikacji Flisiak 2016 [9] uwzględniony w obliczeniach

Publikacja	Genotyp HCV						
	1a	1b	2	3	4	5	6
Flisiak 2016	3,18%	81,72%	0,21%	11,36%	3,46%	0,01%	0,05%

Tabela 22.
Rozkład na stopnie zwłóknienia wątroby na podstawie publikacji Pierucka 2016 [10] uwzględniony w obliczeniach

Publikacja	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Pierucka 2016	21,30%	36,09%	23,31%	11,01%	8,28%

Wykorzystując informacje o liczbie dziennych dawek w opakowaniu każdego z leków (patrz Tabela 18), liczbę zrefundowanych opakowań przeliczono na liczbę zrefundowanych dziennych dawek. Następnie na podstawie długości czasu leczenia poszczególnymi substancjami (Tabela 20) określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktów leczniczych, przy uwzględnieniu rozkładu na genotypy (Tabela 21) oraz stopnie zwłóknienia wątroby (Tabela 22) w ocenianej populacji chorych, oszacowano liczbę pacjentów leczonych danymi substancjami w ramach programu lekowego. Oszacowania dokonano w następujących krokach:

- preparat Exviera® stosowany jest u pacjentów z genotypem 1a oraz 1b HCV zawsze w skojarzeniu z preparatem Viekirax®, oszacowana liczba pacjentów leczona preparatem Exviera® wynosi 3843, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji Flisiak 2016 – 133 leczonych pacjentów ma genotyp 1a HCV, zaś 3710 - genotyp 1b HCV,
- preparat Viekirax® bez skojarzenia z preparatem Exviera® stosowany jest w leczeniu pacjentów z genotypem 4 HCV – założono, że różnica w liczbie sprzedanych dziennych dawek tych leków, stanowić będzie zużycie preparatu Viekirax® u pacjentów z genotypem 4 HCV – oszacowana liczba pacjentów z genotypem 4 HCV leczona preparatem Viekirax® wynosi 232,
- pozostałą liczbę sprzedanych dziennych dawek preparatu Viekirax® (równą liczbie sprzedanych dziennych dawek preparatu Exviera®) przypisano genotypowi 1 HCV,
- sprzedaż preparatu Daklinza® przypisana została genotypowi 1b HCV – oszacowana liczba pacjentów z genotypem 1b HCV leczona preparatem Daklinza® wynosi 214,
- sprzedaż preparatu Harvoni® przypisana została genotypowi 1 HCV – oszacowana liczba pacjentów leczona preparatem Harvoni® wynosi 2615, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji Flisiak 2016 – 98 leczonych pacjentów ma genotyp 1a HCV, zaś 2517 genotyp 1b HCV,
- sprzedaż preparatu Sovaldi® przypisana została genotypom 2-6 – łączna liczba pacjentów leczonych preparatem Sovaldi® wyniosła 748, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji Flisiak 2016 – odpowiednio 14, 561, 171, 1 i 3 leczonych pacjentów ma genotyp 2, 3, 4, 5, 6 HCV.

Sumując powyższe oszacowania uzyskano, że łącznie w programie lekowym B.71 w 2016 roku leczonych było 7652 pacjentów. Ponadto na podstawie powyższych oszacowań uzyskano, że łączny udział pacjentów z genotypem 1 HCV wśród leczonych pacjentów wynosi 87,2%, natomiast pacjenci o genotypach 2-6 stanowią 12,8%. Uzyskane wartości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71

Genotyp	Liczba pacjentów	Udział
GT1	6672	87,19%
w tym GT1a	232	3,03%
w tym GT1b	6441	84,17%
GT2-6	980	12,81%
w tym GT2	14	0,18%
w tym GT3	561	7,32%
w tym GT4	403	5,26%
w tym GT5	1	0,01%
w tym GT6	3	0,03%

W tabeli poniższej przedstawiono oszacowane liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami stosowanymi w terapii bezinterferonowej w 2016 roku (Tabela 24).

Tabela 24.
Oszacowana liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych za 2016 rok

Genotyp	Preparat	Liczba pacjentów
GT1a	Viekirax®/Exviera®	133
	Harvoni®	98
GT1b	Viekirax®/Exviera®	3710
	Harvoni®	2517
	Daklinza®	214
GT2	Sovaldi®	14
GT3	Sovaldi®	561
GT4	Sovaldi®	171
	Viekirax®	232
GT5	Sovaldi®	1
GT6	Sovaldi®	3
Razem	-	7652

Na podstawie danych sprzedażowych oszacowano, że w 2016 roku leczonych było 7652 pacjentów z pWZW-C.

Powyższa wartość oszacowana została wyłącznie na podstawie sprzedaży leków stosowanych w ramach programu B.71. W ramach programu lekowego B.2 możliwe jest stosowanie terapii trójlekowych (BOC/SMV/TVR + RBV + PegIFN) oraz terapii dwulekowych interferonowych

(RBV + PegIFN). Ze względu na sposób raportowania danych nie ma możliwości oszacowania, jaka część sprzedaży RBV i PegIFN przypada na program B.2, a jaka na program B.71, zatem nie wiadomo, jaka liczba pacjentów stosuje terapie dwulekowe interferonowe (w zależności od skojarzenia leków terapie mają różne czasy trwania leczenia).

Wykorzystane dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań terapii bezinterferonowych pochodzą z 2016 roku. Na podstawie dostępnych danych można zaobserwować wzrost liczby sprzedanych opakowań na przestrzeni roku, przy czym w kolejnych miesiącach sprzedaż jest bardzo zmienna – raz systematycznie rośnie, raz znacząco spada. Szczególnie wyróżniającym się miesiącem jest październik 2016 roku, gdy odnotowano wyraźny spadek sprzedaży wszystkich leków przeciwwirusowych (spadek o 5–88%). Przyczyną tak dużych fluktuacji najpewniej jest nieregularny sposób przeprowadzania przetargów na analizowane leki przez świadczeniodawców. W związku z powyższym próba prognozowania liczby pacjentów w kolejnych latach na podstawie dostępnych danych wydaje się być niepewna.

Wykorzystując oszacowane na podstawie danych sprzedażowych (Tabela 19), danych dotyczących długości czasu leczenia (Tabela 20), rozkładu na genotypy HCV (Tabela 21) oraz na poziom zwłóknienia wątroby (Tabela 22) liczby pacjentów leczonych w poszczególnych genotypach HCV wyznaczono rozkład pacjentów na poszczególne genotypy HCV (Tabela 25).

Tabela 25.
Oszacowany rozkład na genotypy HCV uwzględniony w analizie

Rozpowszechnienie genotypu						
1a	1b	2	3	4	5	6
3,03%	84,17%	0,18%	7,32%	5,26%	0,01%	0,03%

Oszacowane w ten sposób odsetki wydają się najbardziej wiarygodne, ze względu na to, że dotyczą pacjentów leczonych terapiami przeciwwirusowymi, natomiast w publikacji Flisiak 2016 [9] rozkład na genotypy HCV dotyczy pacjentów zdiagnozowanych. Powyższe odsetki zostały wykorzystane w analizie BIA do rozkładu pacjentów na genotypy HCV (co umożliwiło wyznaczenie liczebności populacji docelowej) oraz poszczególne schematy leczenia.

2.5.5. Dane z analizy weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją leku Zepatier® (grazoprewir + elbaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem [4]

W analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 zamieszczono informacje NFZ odnośnie liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie WZW-C z podziałem na przebieg ostry oraz przewlekły

(Tabela 26), a także dane na temat liczby pacjentów leczonych w programach lekowych WZW-C (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016 (Tabela 27).

Tabela 26.

Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: B17.1 „Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C” oraz rozpoznanie wg ICD – 10: B18.2 „Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C” w latach 2012-2016

Rok	Ostre WZW-C	Przewlekłe WZW-C
2012	394	37 789
2013	466	37 854
2014	526	38 556
2015	597	39 630
2016	604	41 378

Tabela 27.

Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w latach 2012-2016

Rok	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	Program lekowy: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)	Łącznie ^a
2012	5 013	-	5 103
2013	7 130	-	7 130
2014	7 350	-	7 350
2015	6 773	2 641	9 414
2016	3 883	9 873	13 756

a) obliczenia własne

Na podstawie raportowanych danych obliczono, że łącznie w programach lekowych leczenia pWZW-C w 2016 roku leczonych było 13 756 chorych.

2.5.6. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań opisanych w rozdziałach 2.5.2 – 2.5.5 (Tabela 28). Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z pWZW-C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 wirusa HCV. W związku z tym, uwzględniając odsetek pacjentów z GT1 wśród wszystkich pacjentów z pWZW-C (87,2%, Tabela 25), oszacowano liczbę chorych z pWZW-C z GT1 leczonych przeciwwirusowo (w zależności od źródła danych wyniki przedstawiają liczbę pacjentów leczonych terapiami bezinterferonowymi lub także tych leczonych interferonami).

Tabela 28.
Oszacowania liczebności chorych z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo na podstawie uwzględnionych źródeł danych

Źródło danych	2016		2017	
	pWZW-C	pWZW-C GT1 HCV	pWZW-C	pWZW-C GT1 HCV
Uchwały Rady NFZ	10 286	8 969	-	-
Kontrakty zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2017 rok dotyczące leczenia pacjentów w programie lekowym <i>Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową</i>	11 228 ^a	9 790 ^a	12 216	10 652 ^a
Dane sprzedażowe dotyczące terapii bezinterferonowych w Polsce	7 652 ^a	6 672 ^a	-	-
Analiza weryfikacyjna do zlecenia 26/2017	13 756	11 994	-	-

a) dane dotyczą tylko pacjentów leczonych terapiami bezinterferonowymi

Najbardziej wiarygodnymi danymi wydają się wartości raportowane przez NFZ w Uchwałach Rady NFZ oraz te zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017. Mimo iż oba źródła danych prezentują wartości tego samego parametru, a więc liczby pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach programów leczenia pWZW-C, przedstawione wartości są różne (różnica liczby leczonych w obu programach w 2016 roku wynosi około 3000 pacjentów). W dalszej analizie zdecydowano się wykorzystać wartości raportowane w analizie weryfikacyjnej, ze względu na to że na te wartości powołują się analitycy Agencji jako najlepiej odzwierciedlające liczbę pacjentów leczonych w programach B.2 oraz B.71. [4] Uwzględnienie wyższych liczebności dla populacji docelowej jest także zgodne z podejściem konserwatywnym.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia pWZW-C w latach 2012–2016 (patrz Tabela 27) można zaobserwować wzrost liczby leczonych pacjentów w każdym kolejnym roku. Założono, że wzrost ten będzie się utrzymywał w kolejnych latach (2017-2020). Wyniki prognozy liniowej dla liczby pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach analizy zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ w kolejnych latach

Rok	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów	14 428	16 387	18 346	20 305
Populacja docelowa (GT1)	12 580	14 288	15 996	17 704

2.6. Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej

Oszacowane w poprzednim rozdziale wartości dotyczą pacjentów leczonych w ramach obu programów leczenia pWZW-C finansowanych obecnie w Polsce (B.2 oraz B.71). Jednak, jak wskazują dane z Uchwał Rady NFZ oraz analizy weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017, z każdym rokiem maleje liczba pacjentów leczonych terapiami interfeonowymi na rzecz terapii bezinterferonowych. Spadek liczby

pacjentów leczonych interferonami odzwierciedlono w obliczeniach poprzez przyjęcie założenia, że z każdym kolejnym rokiem liczba pacjentów leczonych interferonami maleje proporcjonalnie do tego, jak malała między rokiem 2015 a 2016. Nie uwzględniono lat wcześniejszych, w których liczba pacjentów w programie B.2 wzrastała, ponieważ wtedy jedyną opcją leczenia pWZW-C były schematy zawierające interferony. W poniższej tabeli (Tabela 30) przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów w programie B.2 w kolejnych latach na podstawie opisanych powyżej założeń.

Tabela 30.
Liczba pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów leczonych w programie B.2	6 773	3 883	2 226	1 276	732	419
Procentowy spadek liczby pacjentów w porównaniu do roku poprzedniego		42,7%	42,7%	42,7%	42,7%	42,7%

Oszacowaną liczbę pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach odniesiono do całkowitej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo otrzymując podział pacjentów na leczonych terapiami interferonowymi oraz bezinterferonowymi. (Tabela 31)

Tabela 31.
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej– wariant podstawowy

Parametr	2017	2018	2019	2020
Całkowita liczba pacjentów leczona w ramach PL B.2 i B.71	14 428	16 387	18 346	20 305
Liczba pacjentów leczona w programie B.2	2 226	1 276	732	419
Udział pacjentów leczonych terapiami interferonowymi	15,43%	7,79%	3,99%	2,07%
Udział pacjentów leczonych bezinterferonowo	84,57%	92,21%	96,01%	97,93%

Następnie oszacowany odsetek pacjentów leczących terapiami bezinterferonowymi wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej leczonej terapiami bezinterferonowymi (Tabela 32).

Tabela 32.
Liczebność populacji leczonej terapiami bezinterferonowymi

Parametr	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z genotypem 1	12 580	14 288	15 996	17 704
Udział pacjentów leczonych bezinterferonowo	84,57%	92,21%	96,01%	97,93%
Liczba pacjentów z populacji docelowej leczona bezinterferonowo	10 639	13 175	15 358	17 338

W poniższej tabeli podsumowano liczebność populacji docelowej w wariantcie podstawowym. (Tabela 33)

Tabela 33.
Populacja docelowa - wariant podstawowy

Parametr	2018	2019	2020
Populacja docelowa	14 288	15 996	17 704
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo	1 113	638	366
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo	13 175	15 358	17 338

Ze względu na niepewność oszacowań liczby pacjentów leczonych schematami zawierającymi interferony rozważono wariant, w którym w 2017 roku nie będzie pacjentów leczonych w ramach programu B.2. Jest to wariant maksymalny populacji docelowej ze względu na wyniki analizy. Wartości przedstawiono w tabeli. (Tabela 34)

Tabela 34.
Populacja docelowa – wariant maksymalny

Parametr	2018	2019	2020
Populacja docelowa	14 288	15 996	17 704
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo	0	0	0
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo	14 288	15 996	17 704

Dodatkowo rozważono również wariant minimalny, w którym uwzględniono liczbę pacjentów z populacji docelowej wyznaczoną dla 2016 roku na podstawie danych sprzedażowych dotyczących terapii bezinterferonowych (Tabela 28) i założono, że w kolejnych latach liczba ta będzie wzrastać według takiego samego trendu jak liczba pacjentów z populacji docelowej w wariantcie podstawowym. Oszacowanie wariantu minimalnego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej – wariant minimalny

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020
Procentowy wzrost liczby pacjentów w porównaniu do roku wcześniejszego na podstawie danych NFZ (Tabela 29)	-	23,58%	23,84%	16,57%	12,89%
Liczba pacjentów z WZW-C leczonych bezinterferonowo	7 652	9 457	11 712	13 652	15 413
Liczba pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo	6 672	8 246	10 212	11 904	13 439

W tym wariantcie rozważono również, że od 2017 roku nie będzie już pacjentów leczonych terapiami interferonowymi. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli. (Tabela 36)

Tabela 36.
Populacja docelowa – wariant minimalny

Parametr	2018	2019	2020
Populacja docelowa	10 212	11 904	13 439
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo	0	0	0
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo	10 212	11 904	13 439

Poniżej zestawiono rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej wykorzystane w obliczeniach analizy (Tabela 37).

Tabela 37.
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej - podsumowanie

Parametr	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	13 175	15 358	17 338
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	14 288	15 996	17 704
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	10 212	11 904	13 439

2.7. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji pacjentów leczonych bezinterferonowo

Z oszacowań przeprowadzonych w poprzednim rozdziale wynika, że pacjenci z populacji docelowej leczeni terapiami bezinterferonowymi stanowią od 92% do 98% wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W poniższych rozdziałach przedawniono rozpowszechnienie stosowanych schematów w populacji docelowej leczonej bezinterferonowo w scenariuszu istniejącym i nowym.

2.7.1. Scenariusz istniejący

Obecnie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 dostępne są następujące schematy leczenia bezinterferonowego:

- OBV/PTV/r + DAS ± RBV,
- SOF/LDV ± RBV,
- DCV + ASV.

Od 1 maja 2017 roku na wykazie leków refundowanych w ramach programu B.71 refundowany jest preparat Zepatier® (grazoprewir/elbaswir). Nie został on uwzględniony w analizie jako komparator ze względu na brak możliwości modelowania rozpowszechnienia tego leku w populacji docelowej (najnowsze dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań pochodzą z kwietnia 2017 roku, natomiast refundacja leku Zepatier® rozpoczęła się w maju 2017 roku, dlatego brak jest danych dotyczących wielkości jego sprzedaży).

Dla pacjentów z genotypem 1a HCV dostępne są dwa schematy: OBV/PTV/r + DAS + RBV oraz SOF/LDV ± RBV, zaś dla pacjentów z genotypem 1b HCV - trzy schematy: OBV/PTV/r + DAS, SOF/LDV ± RBV oraz DCV + ASV. Do oszacowania udziałów poszczególnych terapii w obrębie wyróżnionych podgrup pacjentów posłużono się danymi sprzedażowymi NFZ z 2016 roku (por. rozdz. 2.5.4)

Dodatkowo założono, że pacjenci bez marskości leczeni preparatem Harvoni®, stosują go w schemacie SOF/LDV bez RBV, natomiast pacjenci z marskością leczeni preparatem Harvoni®, stosują go w schemacie SOF/LDV + RBV [12].

W poniższej tabeli (Tabela 38) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii u pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo przyjęte w analizie.

Tabela 38.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym

Genotyp	OBV/PTV/r +DAS + RBV	OBV/PTV/r + DAS	SOF/LDV ± RBV	DCV + ASV
1a	57,65%	-	42,35%	-
1b	-	57,60%	39,08%	3,32%

2.7.2. Scenariusz nowy

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Epclusa® w leczeniu pWZW-C w Polsce terapiami bezinterferonowymi. W związku z tym dokonano prognozy rozpowszechnienia SOF/VEL na kolejne miesiące analizy w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Epclusa®, wykorzystując poniższe założenia:

- początkowe rozpowszechnienie SOF/VEL (tj. 1 stycznia 2018 roku) wynosi 0%,
- w genotypie 1a HCV SOF/VEL będzie trzecim dostępnym preparatem, dlatego założono, że w na koniec trzeciego roku analizy Epclusa® będzie zajmować jedną trzecią rynku leków przeciwwirusowych,
- w genotypie 1b HCV SOF/VEL będzie czwartym dostępnym preparatem, dlatego założono, że w na koniec trzeciego roku analizy Epclusa® będzie zajmować jedną czwartą rynku leków przeciwwirusowych.

Wykorzystując powyższe założenia dokonano prognozy za pomocą regresji logarytmicznej rozpowszechnienia SOF/VEL w kolejnych miesiącach. Otrzymane wartości uwzględniono w obliczeniach analizy i zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Rozpowszechnienie SOF/VEL w kolejnych miesiącach analizy w poszczególnych genotypach

Miesiąc	GT1a			GT1b		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
sty	0,00%	23,86%	29,94%	0,00%	17,89%	22,46%
lut	6,45%	24,55%	30,31%	4,84%	18,41%	22,73%
mar	10,22%	25,19%	30,66%	7,66%	18,89%	22,99%
kwi	12,90%	25,79%	31,00%	9,67%	19,34%	23,25%
maj	14,97%	26,35%	31,32%	11,23%	19,77%	23,49%
czer	16,67%	26,89%	31,64%	12,50%	20,16%	23,73%
lip	18,10%	27,39%	31,94%	13,58%	20,54%	23,96%
sie	19,34%	27,87%	32,24%	14,51%	20,90%	24,18%
wrz	20,44%	28,32%	32,52%	15,33%	21,24%	24,39%
paź	21,42%	28,75%	32,80%	16,06%	21,56%	24,60%
lis	22,30%	29,17%	33,07%	16,73%	21,87%	24,80%
gru	23,11%	29,56%	33,33%	17,34%	22,17%	25,00%
Średnia	15,49%	26,97%	31,73%	11,62%	20,23%	23,80%

W celu implementacji otrzymanych wartości w modelu miesięczne rozpowszechnienie SOF/VEL w każdym roku uśredniono. Dodatkowo założono, że SOF/VEL zastępować będzie aktualnie dostępne schematy leczenia przeciwwirusowego równomiernie do ich udziałów. W poniższej tabeli (Tabela 40) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii u pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 40.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym

Genotyp	Terapia	2018	2019	2020
1a	OBV/PTV/r + DAS + RBV	48,72%	42,10%	39,36%
	SOF/LDV ± RBV	35,79%	30,93%	28,91%
	SOF/VEL	15,49%	26,97%	31,73%
1b	OBV/PTV/r + DAS	50,91%	45,95%	43,89%
	SOF/LDV ± RBV	34,54%	31,17%	29,78%
	DCV + ASV	2,94%	2,65%	2,53%
	SOF/VEL	11,62%	20,23%	23,80%

2.7.3. Analiza wrażliwości

Przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia SOF/VEL są niepewne. W celu zbadania maksymalnego wpływu przyjętego rozpowszechnienia SOF/VEL na wyniki analizy w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy następujących założeniach:

- wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najtańszy z dostępnych schematów w danym genotypie HCV, natomiast w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą SOF/VEL (wariant C1),
- wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym stosują najdroższy z dostępnych schematów w danym genotypie HCV, natomiast w scenariuszu nowym wszyscy pacjenci leczeni będą SOF/VEL (wariant C2),

W poniższej tabeli zestawiono najtańsze i najdroższe schematy leczenia w każdym z genotypów HCV. Ze względu na brak informacji o koszcie ASV, schemat DCV + ASV nie został uwzględniony w wyborze.

Tabela 41.
Najtańsze i najdroższe dostępne schematy w każdym z genotypów HCV

Genotyp	RSS		Bez RSS	
	Najtańsza terapia	Najdroższa terapia	Najtańsza terapia	Najdroższa terapia
1a	SOF/LDV ± RBV	OBV/PTV/r + DAS + RBV	OBV/PTV/r + DAS + RBV	SOF/LDV ± RBV
1b	OBV/PTV/r + DAS	SOF/LDV ± RBV	OBV/PTV/r + DAS	SOF/LDV ± RBV

2.8. Skuteczność terapii bezinterferonowych

W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. SVR, czyli niewykrywalny poziom wirusii mierzony zazwyczaj w 12 tyg. lub rzadziej w 24 tyg. po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. [1] Zgodnie z zapisami programu lekowego jako sukces zastosowanej terapii zdefiniowano uzyskanie SVR24.

Skuteczność terapii bezinterferonowych wykorzystano w analizie do oszacowania średniego kosztu stanu zdrowia u pacjentów po zakończeniu terapii poszczególnymi preparatami (szczegółowy opis tych kosztów przedstawiono w rozdziale 2.10.3). Dodatkowo po analizie skuteczności poszczególnych terapii zdecydowano o nieuwzględnieniu w analizie możliwości stosowania drugiej linii terapii (patrz rozdz. 1.6).

Dane dotyczące efektywności ocenianej interwencji oraz komparatorów zaczerpnięto wprost z przeprowadzonej analizy klinicznej. [6] W analizie klinicznej głównym parametrem określającym skuteczność zastosowanej terapii jest odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej jest to I-rzędowy punkt końcowy,

na podstawie którego oceniano efektywność poszczególnych interwencji. Ponadto zgodnie z informacjami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) uzyskanie odpowiedzi SVR12 stanowi istotny czynnik predykcyjny dla uzyskania odpowiedzi SVR24, tj. uzyskania SVR w 24. tygodniu od zakończenia leczenia. Potwierdzają to również wyniki 10 badań włączonych do analizy klinicznej, w których raportowano wyniki zarówno dla punktu końcowego SVR12, jak i SVR24 [6].

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej nie rozróżniano efektywności terapii u pacjentów bez marskości wątroby (bez CC, F0-F3) i z marskością wątroby (CC, F4), jeżeli nie było różnicy w długości czasu leczenia.

W przypadku schematu DCV + ASV, nieuwzględnionego w analizie klinicznej, skuteczność terapii zaczerpnięto z odpowiedniej ChPL [7] (w ChPL nie wyróżniono schematu DCV + ASV, dlatego w analizie przyjęto skuteczność schematu DCV + SOF). Poniżej zestawiono odsetki pacjentów, którzy uzyskują SVR12 po terapii poszczególnymi preparatami (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Efektywność SOF/VEL – na podstawie wyników analizy klinicznej

Genotyp	n	N	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR (%)
1a	740	755	98,0%
1b	740	755	98,0%

Tabela 43.
Efektywność terapii – na podstawie wyników analizy klinicznej

Genotyp	Interwencja	n	N	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR (%)
1a	OBV/PTV/r + DAS + RBV (bez CC)	665	692	96,1%
	OBV/PTV/r + DAS+RBV (CC)	114	121	94,2%
	SOF/LDV (bez CC)	1291	1333	96,8%
	SOF/LDV + RBV (CC)	351	359	97,8%
1b	OBV/PTV/r+ DAS	439	443	99,1%
	SOF/LDV (bez CC)	1291	1333	96,8%
	SOF/LDV + RBV (CC)	351	359	97,8%
	DCV + ASV	29	29	100,0% ^a

a) skuteczności terapii zaczerpnięto z ChPL (przyjęto skuteczność schematu DCV+SOF)

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

2.9. Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii uwzględnionymi interwencjami przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.71 i charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. [5, 7, 11–13, 40]. Szczegółowe wartości dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi lekami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44, Tabela 45).

Tabela 44.
Czas trwania terapii SOF/VEL uwzględniony w analizie

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas leczenia [tygodnie]
SOF/VEL	1-6	Bez marskości (F0-F3)	12
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	12

Tabela 45.
Czas trwania terapii pozostałymi schematami uwzględnionymi w analizie

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas trwania leczenia [tygodnie]
OBV/PTV/r + DAS + RBV	1a	Bez marskości (F0-F3)	12
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	24
OBV/PTV/r + DAS	1b	Bez marskości (F0-F3)	12
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	12
SOF/LDV	1	Bez marskości (F0-F3)	12
SOF/LDV + RBV	1	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12 ^b
DCV + ASV	1b	Bez marskości (F0-F3)	24 ^a
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	24 ^a

a) przyjęto maksymalny czas trwania leczenia zgodny z programem lekowym

b) dla pacjentów z marskością wątroby stosujących preparat Harvoni® konserwatywnie uwzględniono w analizie schemat SOF/LDV + RBV stosowany przez 12 tyg., możliwą opcją jest również schemat SOF/LDV bez RBV stosowany przez 24 tygodnie, jednak jest on droższy

2.10. Koszty

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

- w czasie trwania terapii koszt stosowania leków przeciwwirusowych oraz koszt monitorowania terapii,
- w pierwszym cyklu każdemu pacjentowi rozpoczynającemu leczenie naliczane są średnie koszty leczenia działań niepożądanych,
- 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 danym stanie zdrowia.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości zastosowania preparatu Daklinza® zgodnie z wyborem komparatorów w przeprowadzonej analizie klinicznej [6]. Z punktu widzenia analizy wpływu na budżet należy jednak rozważyć możliwość zastosowania wszystkich dostępnych interwencji. W obowiązującym programie lekowym dla leczenia pWZW-C dostępny jest preparat Daklinza® dla chorych z GT1b, dlatego w analizie wpływu na budżet zdecydowano się uwzględnić ten lek, mimo znikomej sprzedaży w porównaniu do pozostałych leków.

Koszt DCV oszacowano na trzy sposoby:

- na podstawie danych sprzedażowych za okres kwiecień 2016 – marzec 2017 [3],
- zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej zastosowaną dla pozostałych leków przeciwwirusowych [14] na podstawie zawartych przez szpitale przetargów na leki,
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2].

W tabeli poniżej zestawiono odnalezione dane z przetargów na DCV oraz oszacowanie ceny opakowania preparatu.

Tabela 47.
Cena preparatu Daklinza® na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Cena	Łączna wartość przetargu
Samodzielny Publiczny Szpital kliniczny nr 1 w Lublinie	22.02.2017	232 500,13 zł	7 750,00 zł
Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego SPZOZ w Krakowie	28.03.2017	139 538,96 zł	7 752,16 zł
Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	21.01.2017	232 500,13 zł	7 750,00 zł
Średnia cena ważona wartością przetargów		7 750,50 zł	

Na podstawie odnalezionych przetargów oszacowano, że cena opakowania preparatu Daklinza® (28 tab.) uwzględniająca zawarte umowy podziału ryzyka wynosi 7 750,50 zł. Na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres kwiecień 2016 – marzec 2017, w którym sprzedano łącznie 1389 opakowań DCV za kwotę 10 758 458 zł, można oszacować, że cena opakowania DCV wynosi 7 745,47 zł. W analizie zdecydowano się wykorzystać cenę wyznaczoną na podstawie danych sprzedażowych - jest to zgodne z podejściem konserwatywnym, gdyż cena oszacowana na podstawie danych NFZ jest niższa niż cena wynikająca z odnalezionych przetargów. Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej powyższy koszt wykorzystano w wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS. W przypadku wariantu bez RSS ceny leków przyjęto zgodnie z aktualnymi cenami wykazowymi.

ASV nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (nie znajduje się na wykazie leków refundowanych), mimo iż zgodnie z zapisami programu lekowego DAS (finansowany ze środków publicznych) może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z ASV. Najpewniej ASV dostarczany jest razem z DAS w ramach zawartej umowy RSS. W związku z powyższym w analizie przyjęto zerowy

koszt ASV, aczkolwiek rzeczywisty koszt ASV nie jest znany. Przyjęte założenie jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie kosztu DCV oraz ASV, wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 48.
Cena DCV – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabletkę
Z uwzględnieniem RSS (na podstawie DGL)							
Daklataswir	Daklinza®	60 mg	28 tabl.	-	-	7 745,47 zł	276,62 zł
Asunaprewir	-	-	-	-	-	-	0,00 zł
Bez uwzględnienia RSS (na podstawie obwieszczenia MZ)							
Daklataswir	Daklinza®	60 mg	28 tabl.	43 132,11 zł	45 288,72 zł	47 553,16 zł	1 698,33 zł
Asunaprewir	-	-	-	-	-	-	0,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono tygodniowe koszty terapii (odpowiednio zaczerpnięte z analizy ekonomicznej lub oszacowane na podstawie przyjętego kosztu preparatu Daklinza®).

Tabela 49.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
SOF/VEL	1 tabl. / doba	████████	████████	-
SOF/LDV	1 tabl. / doba	3 250,00 zł	18 427,50 zł	-
OBV/PTV/r	2 tabl. / doba	2 987,55 zł	14 103,91 zł	-
DAS	2 tabl. / doba	262,51 zł	1 226,43 zł	-
RBV	1097 mg / doba ^a		434,47 zł	w skojarzeniu z SOF/VEL, SOF/LDV
	-		0,00 zł	w skojarzeniu z OBV/PTV/r
DCV	1 tabl. / doba	1 936,37 zł	11 888,29 zł	-
ASV	-	-	-	uwzględniony w koszcie DCV

2.10.2. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono działania niepożądane takie same jak w przypadku analizy ekonomicznej, tj.: nudności, wymioty, biegunkę, anemię oraz depresję. Szczegółową wycenę leczenia uwzględnionych działań przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Nudności	1 049,49 zł	1 066,19 zł
Wymioty	1 049,49 zł	1 066,19 zł
Biegunka	2 365,24 zł	2 464,34 zł
Anemia	3 240,23 zł	3 275,51 zł
Depresja	1 049,49 zł	1 066,19 zł

W celu wyznaczenia kosztu związanego z leczeniem działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii wykorzystano dane o częstotliwości występowania uwzględnionych działań niepożądanych. Powyższe wartości zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51). W przypadku schematu DCV+ASV nieuwzględnionego w ramach analizy klinicznej przyjęto konserwatywnie brak działań niepożądanych.

Tabela 51.
Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii

Schemat	Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
SOF/VEL	-	-	-	-	0,1%
OBV/PTV/r + DAS + RBV	0,2%	0,2%	0,1%	0,2%	-
SOF/LDV	-	-	0,1%	-	-
SOF/LDV + RBV	-	0,2%	0,2%	0,5%	-
OBV/PTV/r + DAS	-	-	-	-	-
DCV + ASV	-	-	-	-	-

Finalnie na podstawie powyższych danych (Tabela 50 oraz Tabela 51) wyznaczono średni koszt leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią przeciwwirusową. Oszacowany średni koszt został uwzględniony jako koszt jednorazowy, w obliczeniach analizy naliczany w momencie rozpoczęcia przez pacjenta terapii. Wartości wykorzystane w analizie wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 52.
Średnie koszty leczenia działań niepożądanych

Schemat leczenia	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent
SOF/VEL	0,54 zł	0,54 zł
OBV/PTV/r + DAS + RBV	10,75zł	10,95 zł
SOF/LDV	1,76 zł	1,84 zł

Schemat leczenia	Średni koszt leczenia działań niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent
SOF/LDV + RBV	21,39 zł	21,75 zł
OBV/PTV/r + DAS	0,00 zł	0,00 zł
DCV + ASV	0,00 zł	0,00 zł

2.10.3. Koszty stanów zdrowia

Dane wykorzystane do określenia kosztów stanu zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej (SVR/bez SVR) oraz w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [14]. W analizie ekonomicznej rozważono trzy zestawy danych, stąd również w analizie BIA uwzględniono wariant podstawowy (oparty na wynikach badania Kaczor 2012 [41]) 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 53.
Koszty stanów zdrowia

Marskość wątroby	Odpowiedź SVR	Analiza podstawowa (Kaczor 2012)		Analiza wrażliwości (Orlewska, wariant E1)		Analiza wrażliwości (Simon, wariant E2)	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
F0-F3	SVR	389 zł	497 zł	1 025 zł	1 025 zł	171 zł	171 zł
	bez SVR	1 878 zł	2 628 zł	5 489 zł	5 489 zł	900 zł	900 zł
F4	SVR	1 737 zł	2 147 zł	1 024 zł	1 024 zł	6 511 zł	6 511 zł
	bez SVR	3 436 zł	5 315 zł	2 536 zł	2 536 zł	16 120 zł	16 120 zł

Dla każdej z uwzględnionych terapii na podstawie danych o jej skuteczności (por. Tabela 43) zależnej od genotypu i poziomu zwłóknienia wątroby oraz przyjętych kosztów stanów zdrowia (Tabela 53) wyznaczono średni koszt związany z leczeniem pacjentów po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Uzyskane koszty różnią się w zależności od zastosowanej interwencji, genotypu, stopnia zwłóknienia wątroby i perspektywy. Uzyskane szczegółowe wartości znajdują się w załączonym pliku obliczeniowym w zakładce „Dane” w sekcji *Obliczenia*.

2.10.4. Koszty monitorowania i diagnostyki

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

Koszty rocznego ryczału za diagnostykę dla rozważanych terapii zaczerpnięto z Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [42]. Roczny koszt monitorowania dla terapii wynosi 1 456 zł (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt diagnostyki terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000079	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)	1 514,24	1	1 514,24

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 ryczału rocznego (suma części ryczału wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). W przypadku, gdy u pacjenta zastosowano leczenie zgodnie z opisem programu krótsze niż rok np. 12 lub 24 tygodniowe, świadczenie ryczału za diagnostykę może być wykazywane w całości nie częściej niż raz w trakcie trwania okresu rozliczeniowego lub rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczału wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). [43]

Terapie w rozważnym programie lekowym trwają krócej niż rok, dlatego założono, że świadczenie ryczału za diagnostykę rozliczane jest w częściach wykonanych, czyli w przypadku 12-tygodniowego schematu trzy razy w ciągu leczenia (cykl w niniejszej analizie trwa 4 tygodnie, zatem diagnostyka rozliczana jest raz na cykl), natomiast w przypadku schematu 24-tygodniowego – sześć razy w ciągu leczenia. W poniższej tabeli zestawiono koszt diagnostyki na cykl leczenia w zależności od długości leczenia. (Tabela 55)

Tabela 55.
Koszt diagnostyki na cykl terapii uwzględniony w analizie

Długość schematu	Koszt diagnostyki na cykl terapii
12 tygodnie	504 zł
24 tygodnie	252 zł

2.11. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Epclusa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [21], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

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

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna dostępna w programie lekowym refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej) [2]. Odrębne grupy limitowe przypisane są do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, mimo iż SOF/VEL nie jest lekiem innowacyjnym i ma podobną skuteczność do przeciwwirusowych leków finansowanych aktualnie ze środków publicznych, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej) proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla SOF/VEL.

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

2.12. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczebność populacji docelowej,
 - wariant B: rozkład poziomu włóknienia wątroby,
- wariant C: rozpowszechnienie leków przeciwwirusowych w populacji docelowej,
- wariant D: koszty stanów zdrowia.

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).

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym i alternatywnym. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania SOF/VEL w leczeniu pWZW-C. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL refundowany będzie w leczeniu pWZW-C zakażonych wirusem o genotypie 1 HCV począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w danym roku w scenariuszu istniejącym wynosi 14 288 osób w roku 2018, 15 996 w 2019 oraz 17 704 osób w roku 2020. W scenariuszu istniejącym nie ma pacjentów otrzymujących SOF/VEL. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Populacja docelowa	14 288	15 996	17 704
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo	1 113	638	366
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo, w tym	13 175	15 358	17 338
<i>Leczeni SOF/VEL</i>	0	0	0
<i>Leczeni pozostałymi schematami</i>	13 175	15 358	17 338

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w danym roku w scenariuszu nowym wynosi 14 288 osób w roku 2018, 15 996 w 2019 oraz 17 704 osób w roku 2020. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie SOF/VEL wynosi 1549 pacjentów w 2018 roku, 3143 w 2019 roku oraz około 4174 osób w 2020 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania SOF/VEL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Populacja docelowa	14 288	15 996	17 704

Liczba pacjentów	2018	2019	2020
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni interferonowo	1 113	638	366
Pacjenci z pWZW-C zakażeni HCV o GT1 leczeni bezinterferonowo, w tym	13 175	15 358	17 338
<i>Leczeni SOF/VEL</i>	1 549	3 143	4 174
<i>Pozostałe dostępne schematy leczenia</i>	11 626	12 215	13 164

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

3.3. Scenariusz nowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.5. Podsumowanie

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

[Redacted text]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Epclusa® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie leku Epclusa® w populacji pacjentów z pWZW-C o dowolnym genotypie.

Tabela 72.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Epclusa® 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

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) 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	Finansowanie 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	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
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

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Epclusa® (sofosbuvir/welpataswir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pWZW-C) o genotypie 1.

Szacunki Polskiej Grupy Ekspertów HCV wskazują, że obecnie w Polsce jest ok. 230 tys. chorych z WZW-C. Ze względu na bezobjawowy charakter zakażenia większość chorych nie jest świadoma choroby. Jak wynika z danych PZH wykrywalność WZW-C w ostatnich latach wzrasta. W latach 2009-2013 liczba nowych rozpoznań WZW-C była w miarę stała (ok. 2-2,5 tysiąca), zaś w roku 2016 było ich prawie dwa razy więcej (ok. 4,5 tysiąca). W świetle powszechnych opinii mówiących o tym, że wykrywalność WZW-C jest w Polsce zbyt niska i duża liczba osób żyje z nierozpoznanym zakażeniem WZW-C, obserwowana w ostatnim roku tendencja wydaje się pożądana, gdyż najpewniej nie wynika ze wzrostu liczby zachorowań na WZW-C a poprawy w zakresie diagnostyki analizowanej jednostki chorobowej. 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 odpowiada kampania społeczna mająca na celu uświadomienie społeczeństwu istniejącego problemu (prowadzona przez firmy farmaceutyczne, które jednocześnie mają do zaoferowania bardzo skuteczne formy terapii choroby). Przymuszczalnie w kolejnych latach liczba nowych rozpoznań WZW-C będzie nadal rosła, trudno jednak dziś przewidzieć skalę tego wzrostu.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programów lekowych B.71 i B.2, raportowane w odnalezionej analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017. [4] Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW-C, kwalifikującej się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2020. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz minimalny i maksymalny dla liczby pacjentów z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo.

W ramach pracy nad analizą nie odnaleziono danych jednoznacznie wskazujących, jak będzie się kształtowało rozpowszechnienie SOF/VEL w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Analizując wchodzenie na rynek bezinterferonowych terapii przeciwwirusowych w 2015 roku można zaobserwować, że w pierwszych miesiącach funkcjonowania programu lekowego *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* sprzedaż leków przeciwwirusowych refundowanych w ramach tego programu była zerowa. Przymuszczalnie wiązało się to z faktem, że leki te były nowością i potrzebny był czas przejściowy na zapoznanie się z nimi oraz przeprowadzenie postępowania przetargowego. W analizie przyjęto więc założenie, że w pierwszym miesiącu rozpowszechnienie SOF/VEL będzie zerowe, zaś z każdym kolejnym cyklem SOF/VEL będzie stopniowo przejmować udziały aktualnie stosowanych schematów leczenia. Ponadto założono, że po

trzech latach na rynku osiągnięty zostanie stan równowagi, czyli udziały wszystkich terapii dostępnych w obrębie poszczególnych genotypów będą równe (założenie takie wynika z faktu, iż skuteczność wnioskowanego leku jest podobna do skuteczności terapii aktualnie stosowanych). Przyjęte założenia dotyczące rozpowszechnienia interwencji ocenianej jest niepewne. Z jednej strony, historia leków przeciwwirusowych wskazuje na wzrost rozpowszechnienia tych leków po rozpoczęciu refundacji, z drugiej strony obecnie leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) są już dobrze znane i możliwe, że wprowadzony kolejny lek z tej grupy o podobnej skuteczności od razu przejmie część udziałów. W celu zbadania maksymalnego wpływu rozpoczęcia refundacji SOF/VEL, ze środków finansowych na budżet płatnika, przeprowadzono dodatkowe obliczenia w ramach analizy wrażliwości, w ramach której rozważono sytuację, w której wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować terapię SOF/VEL.

W analizie nie uwzględniono możliwości zastosowania przez pacjentów w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii przeciwwirusowej kolejnej linii leczenia. Wynika to m.in. z braku potwierdzonej skuteczności stosowania leków DAA w sekwencji. Należy także zaznaczyć, że brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet, gdyż wnioskowana interwencja charakteryzuje się porównywalną skutecznością z interwencjami już stosowanymi, więc porównywalna liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym uzyska SVR24. Ponadto, w związku z brakiem danych dotyczących poszczególnych linii leczenia przeciwwirusowego, nie ma możliwości określenia w jakich ewentualnie sekwencjach poszczególne leki są stosowane.

Zgodnie z opinią Światowej Organizacji Zdrowia oraz Parlamentu Europejskiego, WZW-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-C zostało wpisane w ramy Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. [44] Jednym z działań mogących zmniejszyć ryzyko rozprzestrzeniania się pWZW-C w Polsce może być poszerzenie spektrum terapeutycznego dla pacjentów o nowe terapie bezinterferonowe. Zwiększanie konkurencyjności w leczeniu pWZW-C skutkować powinno w przyszłości możliwością obniżenia kosztów samej terapii.

8. OGRANICZENIA

- W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania II linii terapii bezinterferonowej. Skuteczność ocenianej interwencji jest porównywalna ze skutecznością interwencji już stosowanych a co za tym idzie liczba pacjentów uzyskująca SVR24 w scenariuszu istniejącym i nowym jest porównywalna, tak więc brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych będzie miało marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017. Dane te różnią się od wartości tego samego parametru raportowanej w Uchwałach Rady NFZ oraz innych dostępnych źródłach danych w tym zakresie.
- Udziały leków w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych substancji. Dostępne dane raportowane są zbiorczo i nie przedstawiają wartości w zależności np. od genotypu wirusa. Stąd oszacowane udziały zależne od genotypu mogą się nieznacznie różnić od rzeczywistych udziałów leków w rynku.
- Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia SOF/VEL w przypadku podjęcia decyzji o refundacji leku (w scenariuszu nowym) przyjęto założenie, że rozpowszechnienie SOF/VEL będzie stopniowo wzrastać tak, aby pod koniec trzeciego roku analizy stosowany był przez jedną trzecią pacjentów z populacji docelowej leczonych terapiami bezinterferonowymi w genotypie 1a HCV oraz przez jedną czwartą pacjentów w genotypie 1b HCV. Niepewność przyjętych założeń sprawdzono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą stosować terapię SOF/VEL. Pozwoliło to na wskazanie maksymalnego wpływu podjęcia decyzji refundacyjnej na wydatki płatnika.
- Koszt asuneprewiru (stosowanego w skojarzeniu z DCV u pacjentów zakażonych genotypem 1b) nie jest znany. W analizie przyjęto, że lek ten dostarczany jest razem z daklataswirem w ramach zawartej umowy RSS i przypisano mu zerowy koszt.
- W przeprowadzonej analizie klinicznej komparatorami dla SOF/VEL są OBV/PTV/r + DAS + RBV, OBV/PTV/r + DAS, OBV/PTV/r + RBV, SOF/LDV oraz SOF/LDV±RBV, stąd wyniki dotyczące skuteczności dostępne są tylko dla tych schematów. Skuteczność schematu DCV + ASV, niebędącego komparatorem w analizie klinicznej zaczerpnięto z ChPL. W przypadku terapii z wykorzystaniem preparatu DCV w ChPL nie podano skuteczności stosowania leku w skojarzeniu z ASV, dlatego w analizie przyjęto skuteczność schematu DCV+SOF. Skuteczność stosowanych terapii wykorzystano w analizie jedynie w celu oszacowania kosztu stanu zdrowia pacjentów (SVR/bezSVR), koszt ten jest niski i ma znikomy wpływ na wyniki analizy.
- Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting 2017.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71). Ministerstwo Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/06/zalacznik-dobwieszczenia-1.pdf>.
3. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (7.7.2016)c).
4. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Zepatier (grazoprewir + elbaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapia bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD - 10 B 18.2). AOTMiT 2017 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4877-026-2017-zlc>.
5. Epclusa - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004210/human_med_001997.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)e).
6. ██████████. Analiza kliniczna. Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypie 1. HTA Consulting 2017.
7. Daklinza - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003768/human_med_001792.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)g).
8. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016.
9. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, i in. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimental HEPATOLOGY*. 2016;i; 2(4):144–148.
10. Pierucka M, Stalke P, Zagożdżon P, i in. The prevalence and co-occurrence of hematological complications at the time of diagnosis of chronic hepatitis C in Poland: a cross-sectional study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;j; 28(9):1008–1013.
11. Viekirax - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)k).
12. Harvoni - charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003850/human_med_001813.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)l).
13. Exviera - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003837/human_med_001833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)m).
14. ██████████. Analiza ekonomiczna. Epclusa® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypie 1. HTA Consulting 2017.
15. 022/5/2017 - Dostawa produktów leczniczych - Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza. <http://www.wsoz.pl/zamowienia-publiczne/powyzej-30-000-euro/36-2017/124-dzierzawa-aparatow-analizatorow-dostawy-odczynnikow-oraz-materialow-eksploatacyjnych-2> (5.5.2017)o).
16. Dostawa leków w ramach programów lekowych - ZP 6/2017 (data zamieszczenia: 24.02.2017 r. - BIP MJO - Szpital Specjalistyczny im. S.Żeromskiego SPZOZ w Krakowie. http://www.bip.krakow.pl/?dok_id=83946 (5.5.2017)p).
17. 2017/S 015-023413 - Leki stosowane w terapiach przeciwwirusowych w ramach programu lekowego pn. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C - terapią bezinterferonową” - Szpital Wojewódzki Koszalin. <http://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-stosowane-w-terapiach-przeciwwirusowych-w-ramach-programu-lekowego-pn-leczenie-przewleklego-wirusowego-zapalenia-watroby-typu-c-terapia-bezinterferonowa.html> (5.5.2017)q).
18. EO-LA-2722-XIII-17 - Dostawa produktów farmaceutycznych do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie. <http://www.spsk1.lublin.pl/index.php/powyzej-kwot-art-11-ust-8/779-eo-la-2722-xiii-17-dostawa-produktow-leczniczych> (5.5.2017)r).
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (1.1.2015)s).

20. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (3.3.2017)t).
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (6.6.2016)u).
22. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Państwowy Zakład Higieny. Informacje o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach w Polsce w 2016 roku. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/index_mp.html.
23. Stan sanitarny kraju. Główny Inspektorat Sanitarny. <http://gis.gov.pl/> (9.9.2016)w).
24. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;x; 23(12):1213–1217.
25. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012;y; 66(4):575–580.
26. Zdrowie i ochrona zdrowia 2014 r. Główny Urząd Statystyczny <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2014-r-,1,5.html>.
27. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2015 r. Główny Urząd Statystyczny <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2015-roku,1,6.html> (4.4.2017)aa).
28. Przegląd Epidemiologiczny. Kwartalnik Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. <http://www.przglepidemiol.pzh.gov.pl/> (3.3.2017)ab).
29. Piaskowska J. Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna.
30. Parda N, Rosińska M, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2013. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2015;ad; 69(2):257–261, 375–378.
31. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. <http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/107828,wzw-typu-c-juz-niedlugo-wyleczalne-w-100>.
32. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011;af; (65):15–20.
33. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. http://www.gwiadnanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_educacyjna (9.9.2012)ag).
34. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. http://www.gwiadnanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow (9.9.2012)ah).
35. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. Państwowy Zakład Higieny http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (4.4.2017)ai).
36. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (9.9.2016)aj).
37. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52014ii,6041.html> (9.9.2016)ak).
38. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html> (9.9.2016)al).
39. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html> (4.4.2017)am).
40. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)an).
41. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. *Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; ao; Berlin, Germany. .
42. Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-532017dgl,6591.html>.
43. Zarządzenie Nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-282017dgl,6573.html> (5.5.2017)aq).

44. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf.
45. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;as; 31 Suppl 2:1–3.
46. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013;at; 67(1):11–16, 99–103.
47. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007;au; 46 (Suppl 1):S217–S218.
48. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju - badanie wielośrodkowe. *Hepatologia Polska*. 2000;av; (7):53–55.
49. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008;aw; (62):163–169.
50. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;ax; (59):651–660.
51. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009;ay; 63(4):501–504.
52. Stanczak J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology*. 1999;az; (31):574.
53. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia*. 2007;ba; (7):77–79.
54. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, i in. The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;bb; 43:13–16.
55. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; bc; Berlin, Germany. .
56. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008;bd; 48(4 (suppl)):878A.
57. Kozielewicz D, Dybowska D, Karwowska K, i in. Renal impairment in patients with chronic hepatitis C treated with first generation protease inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;be; 14(12):1815–1825.
58. Mozer-Lisewska I, Zwolińska K, Kowala-Piaskowska AE, i in. Genetic (KIR, HLA-C) and Some Clinical Parameters Influencing the Level of Liver Enzymes and Early Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2016;bf; 64:65–73.
59. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, i in. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;bg;.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki stosowane w leczeniu pWZW-C w ramach obowiązującego programu lekowego dla terapii bezinterferonowych [2]	14
Tabela 2.	Aktualna liczebność populacji docelowej	15
Tabela 3.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana	15
Tabela 4.	Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą	15
Tabela 5.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku	16
Tabela 6.	Zalecane schematy leczenia preparatem Epclusa® (wszystkie genotypy)	17
Tabela 7.	Czas trwania terapii SOF/LDV	18
Tabela 8.	Schemat dawkowania preparatu Viekirax®	19
Tabela 9.	Schematy podawania produktu leczniczego Exviera®	20
Tabela 10.	Schemat dawkowania preparatu Daklinza®	21
Tabela 11.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	24
Tabela 12.	Liczba zgłoszonych przypadków WZW-C w Polsce w poszczególnych latach	28
Tabela 13.	Oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z pWZW-C na podstawie danych epidemiologicznych	30
Tabela 14.	Epidemiologia WZW-C	31
Tabela 15.	Dane z Uchwał NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programach lekowych B.2 i B.71	32
Tabela 16.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW-C w 2016 roku	33
Tabela 17.	Oszacowania liczby pacjentów z pWZW-C leczonych bezinterferonowo na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku (dane z 25.07.2017)	34
Tabela 18.	Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71	35
Tabela 19.	Liczba sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej	36
Tabela 20.	Czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami uwzględnionymi w obliczeniach	36
Tabela 21.	Rozkład na genotypy HCV na podstawie publikacji Flisiak 2016 [9] uwzględniony w obliczeniach	36
Tabela 22.	Rozkład na stopnie zwłóknienia wątroby na podstawie publikacji Pierucka 2016 [10] uwzględniony w obliczeniach	37
Tabela 23.	Rozkład genotypów w populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.71	38
Tabela 24.	Oszacowana liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych za 2016 rok	38
Tabela 25.	Oszacowany rozkład na genotypy HCV uwzględniony w analizie	39
Tabela 26.	Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: B17.1 „Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu C” oraz rozpoznanie wg ICD – 10: B18.2 „Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C” w latach 2012-2016	40
Tabela 27.	Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego: <i>Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C</i> w latach 2012-2016	40
Tabela 28.	Oszacowania liczebności chorych z pWZW-C leczonych przeciwwirusowo na podstawie uwzględnionych źródeł danych	41
Tabela 29.	Oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ w kolejnych latach	41
Tabela 30.	Liczba pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach	42
Tabela 31.	Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej– wariant podstawowy	42
Tabela 32.	Liczebność populacji leczonej terapiami bezinterferonowymi	42
Tabela 33.	Populacja docelowa - wariant podstawowy	43

Tabela 34.	Populacja docelowa – wariant maksymalny	43
Tabela 35.	Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej – wariant minimalny	43
Tabela 36.	Populacja docelowa – wariant minimalny	44
Tabela 37.	Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej - podsumowanie	44
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu istniejącym	45
Tabela 39.	Rozpowszechnienie SOF/VEL w kolejnych miesiącach analizy w poszczególnych genotypach.....	46
Tabela 40.	Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w scenariuszu nowym	46
Tabela 41.	Najtańsze i najdroższe dostępne schematy w każdym z genotypów HCV	47
Tabela 42.	Efektywność SOF/VEL – na podstawie wyników analizy klinicznej	48
Tabela 43.	Efektywność terapii – na podstawie wyników analizy klinicznej	48
Tabela 44.	Czas trwania terapii SOF/VEL uwzględniony w analizie.....	49
Tabela 45.	Czas trwania terapii pozostałymi schematami uwzględnionymi w analizie.....	49
██████████	██████████	50
Tabela 47.	Cena preparatu Daklinza® na podstawie odnalezionych przetargów	51
Tabela 48.	Cena DCV – wartości uwzględnione w analizie.....	52
Tabela 49.	Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie	52
Tabela 50.	Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie.....	53
Tabela 51.	Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii ...	53
Tabela 52.	Średnie koszty leczenia działań niepożądanych	53
Tabela 53.	Koszty stanów zdrowia	54
Tabela 54.	Koszt diagnostyki terapii.....	55
Tabela 55.	Koszt diagnostyki na cykl terapii uwzględniony w analizie	55
Tabela 56.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz istniejący	57
Tabela 57.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2020 – scenariusz nowy.....	57
██████████	██████████	58
██████████	██████████	59
██████████	██████████	59
██████████	██████████	60
██████████	██████████	60
██████████	██████████	61
██████████	██████████	61
██████████	██████████	62
██████████	██████████	62
██████████	██████████	63
██████████	██████████	63
██████████	██████████	64
██████████	██████████	64
██████████	██████████	65
Tabela 72.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Epclusa® ze środków publicznych	66
Tabela 73.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	80

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

Tabela 73.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 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.1.3.2
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.1
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.3
• 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, 2.7, 3.1
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3
§ 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
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka <hr style="width: 50%; margin: 5px 0;"/> • 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. 0
§ 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 szczegółowości 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 74.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017	2018	2019	
Liczebność populacji docelowej ^a	Wariant A0	14 217	15 917	17 617	Rozdział 2.5.6
	Wariant A1	14 217	15 917	17 617	
	Wariant A2	10 260	11 960	13 502	
Struktura włóknienia wątroby wśród pacjentów z pWZW-C	Wariant B0	Pierucka 2016			Rozdział A.2.2
	Wariant B1	Flisiak 2016			
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych	Wariant C0	Rozpowszechnienie SOF/VEL w zależności od genotypu			Rozdział 2.7
	Wariant C1	W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najtańszy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy			
	Wariant C2	W scenariuszu nowym SOF/VEL stosowany jest u wszystkich pacjentów, w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci stosują najdroższy aktualnie dostępny lek przeciwwirusowy			
Koszty stanu zdrowia	Wariant D0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (szczegółowe wartości znajdują się w tabeli Tabela 53, opis przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej [14])			
	Wariant D1				
	Wariant D2				

a)Wariant A oraz A1 nie różnią się w liczebności populacji docelowej, jednak w obu wariantach rozważamy różne liczebności pacjentów leczonych bezinterferonowo, a tylko liczebność pacjentów leczona bezinterferonowo wpływa na wyniki analiza (patrz. 1.6)

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Kod	Nazwa	2017			2018		
		Wydatki	Przychody	Saldo	Wydatki	Przychody	Saldo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kod	Nazwa	2017			2018		
		Wydatki	Przychody	Saldo	Wydatki	Przychody	Saldo
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z polskich badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [14].

A.2.1. Genotyp wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [45]. W związku z tym podział pacjentów z populacji docelowej ze względu na genotyp wirusa HCV przeprowadzony został w oparciu o dane z polskich badań epidemiologicznych.

W większości odnalezionych badań rozkład genotypów wirusa HCV raportowany był w czterostopniowej skali od GT1 do GT4, nie uwzględniając genotypu 5 oraz 6. Tylko w dwóch odnalezionych badaniach (Panasiuk 2013 [46], Flisiak 2016 [9]) raportowano pełną sześciostopniową skalę. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 79, Tabela 80).

Tabela 79.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a			
			1	2	3	4
Berak 2007 [47]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	237	89% ^b	11%	-	-
Brojer 2000 [48]	dorośli zakażeni WZW-C, z HCV RNA	286	83%	0%	16%	1%
Brojer 2008 [49]	dawcy krwi (2007)	74	74%	0%	21%	5%
Juszczak 2005 [50]	pacjenci z przewlekłym WZW-C	466	87%	-	13%	-
Łapiński 2009 [51]	pacjenci zakażeni WZW-C	673	67%	0	26%	6%
Stańczak 1999 [52]	pacjenci z WZW-C	1385	93%	1%	3%	3%
Tyczyno 2007 [53]	dorośli zakażeni WZW-C	358	81%	0%	15%	4%

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a			
			1	2	3	4
Gowin 2015 [54]	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 80.
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 oszacowaniu liczebności populacji docelowej (patrz. rozdz. 2.5.4) wykorzystano wartości z badania Flisiak 2016, jako najbardziej aktualne (dotyczą pacjentów zdiagnozowanych między 1 stycznia 2013 a 31 marca 2016).

A.2.2. Poziom zwłóknienia wątroby

Stopień zwłóknienia wątroby ocenia się zazwyczaj w specjalnie opracowanej 5-punktowej skali, gdzie brak zwłóknienia ocenia się jako 0 (F0), a wyrównaną marskość wątroby jako 4 (F4). Poziom zwłóknienia choroby determinuje czas stosowania leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z pWZW-C (patrz Tabela 45). Parametr ten został wykorzystany w analizie do określenia rozkładu pacjentów ze względu na zaawansowanie zmian wątrobowych (z/bez marskości wątroby), co ma wpływ na:

- długość leczenia poszczególnymi schematami,
- stosowany schemat leczenia (\pm RBV),
- koszty stanów zdrowia pacjentów.

Podział pacjentów z populacji docelowej ze względu na poziom zaawansowania zwłóknienia wątroby przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [14]. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że struktura populacji ze względu na poziom zwłóknienia wątroby 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 81)

Tabela 81.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Pacjenci nowozdiagnozowani						
Pierucka 2016 [10]	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Pacjenci leczeni terapią interferonową						
Juszczak 2005 [50]	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kaczor 2012 [55]	694	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Koźlakowska 2008 [56]	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kozielewicz 2015 [57]	48 ^a	0,0%	31,3%	27,1%	29,2%	12,5%
	62 ^b	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Mozer-Lisewska 2016 [58]	198	7,1%	43,9%	25,8%	13,1%	10,1%
Pacjenci leczeni terapią bezinterferonową						
Flisiak 2016 [59]	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

a) terapia dwulekowa interferon + rybawiryna,
b) terapia trójlekowa z boceprewirem.

W obliczeniach analizy w wariancie podstawowym wykorzystano dane z pracy Pierucka 2016. Zdecydowano się na przyjęcie danych z tego badania pomimo tego, że jak wynika z pracy Flisiak 2016 po wprowadzeniu terapii bezinterferonowych znacznie wzrósł wśród rozpoczynających leczenie odsetek osób z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Z drugiej strony, terapie bezinterferonowe dostępne są dla pacjentów już od połowy 2015 roku, a leczeniem w tym czasie została objęta znaczna liczba pacjentów. Dodatkowo leczeniem w pierwszej kolejności obejmowani byli chorzy, u których nastąpiła znaczna progresja włóknienia. Oznacza to, że w długiej perspektywie prawdopodobny jest spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie i populacja docelowa będzie w swojej charakterystyce zbliżona do osób nowozdiagnozowanych.

Dane z badań przeprowadzonych w grupie chorych zakwalifikowanych do terapii interferonowej nie zostały wykorzystane. Warto zaznaczyć, że charakterystyka pacjentów w tych badaniach jest zbliżona do tej z badania Pierucka 2016.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu średniego rozkładu do poszczególnych stopni zwłóknienia jak w badaniu Flisiak 2016. Pozwala to na możliwie szerokie zbadanie zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

Tabela 82.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Scenariusz podstawowy	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Analiza wrażliwości	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

A.3. Udział pacjentów stosujących preparat Sovaldi w schemacie z IFN i bez IFN

W leczeniu pWZW-C dostępny jest między innymi preparat Sovaldi®. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sovaldi® [40] w leczeniu pacjentów zakażonych genotypami 3, 4, 5 i 6 dostępne są dwa schematy: SOF + RBV + PegIFN α oraz SOF + RBV. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy wykorzystano dane dostarczone przez Zamawiającego.

Dostarczone dane przedstawiają informacje o liczbie pacjentów rozpoczynających terapię preparatem Sovaldi® w schemacie 12 tygodniowym lub 24 tygodniowym w okresie od listopada 2015 roku do kwietnia 2017 roku (Tabela 83).

[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]												
[REDACTED]												
[REDACTED]												
[REDACTED]												
[REDACTED]												
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]												
[REDACTED]	■	■	■	■								
[REDACTED]	■	■	■	■								
[REDACTED]	■	■	■	■								

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Sovaldi® stosowany schemat (SOF + RBV + PegIFN α lub SOF + RBV) determinuje długość leczenia. W przypadku stosowania SOF + RBV + PegIFN α terapia powinna trwać 12 tygodni zaś w przypadku stosowania SOF + RBV terapia powinna trwać 24 tygodnie. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że pacjenci którzy rozpoczęli terapię 12 tygodniową to tacy, którzy stosują schemat z interferonem, zaś pacjenci którzy rozpoczęli terapię 24 tygodniową to tacy, którzy stosują schemat bez interferonu.

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

