ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

MAVIRET® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1-6

Wersja 1.0

[redacted]

Kraków – wrzesień 2017

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 18 września 2017 roku

[redacted]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

[redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[redacted]

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 17
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej 17
1.6. Założenia analizy 18

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE 22

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy 22
2.2. Forma analizy 23
2.3. Perspektywa analizy 23
2.4. Horyzont czasowy analizy 23
2.5. Populacja docelowa 23
2.6. Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej 40
2.7. Populacja pacjentów leczonych bezinterferonowo 41
2.8. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych w populacji pacjentów leczonych bezinterferonowo 42
2.9. Skuteczność terapii bezinterferonowych 47
2.10. Czas trwania terapii 48
2.11. Koszty 50
2.12. Analiza wrażliwości 55

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 65

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. OGRANICZENIA 71

8. DYSKUSJA 72

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 87

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASV	Asunaprewir *(Asunaprevir)*
BIA	Analiza wpływu na budżet *(Budget Impact Analysis)*
BOC	Boceprevir
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DSV	Dasabuwir *(Dasabuvir)*
DCV	Daklataswir *(Daclatasvir)*
GIS	Główny Inspektoriat Sanitarny
GLE/PIB	Glekaprewir/pibrentaswir
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C *(Hepatitis C Virus)*
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa HCV *(Hepatitis C Viral RNA)*
HTA	Ocena Technologii Medycznych *(Health technology assessment)*
INF	Interferon
INFα	Interferon naturalny alfa
LDV	Ledipaswir *(Ledipasvir)*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBV/PTV/r	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir *(Ombitasvir/parytaprevir/rytonavir)*

PegIFNα	Pegylowany interferon alfa
PegIFNα2a	Pegylowany interferon alfa 2a
PegIFNα2b	Pegylowany interferon alfa 2b
PL	Program lekowy
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
PZH	Państwowy Zakład Higieny
RBV	Rybawiryna *(Ribavirin)*
RSS	Umowa podziału ryzyka *(Risk Sharing Scheme)*
SOF	Sofosbuwir
SIM	Symeprewir *(Simeprevir)*
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna *(Sustained virologic response)*
SVR12	Trwała odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach od zakończenia terapii
TVR	Telaprewir *(Telaprevir)*
VEL	Welpataswir
WLR	Wykaz leków refundowanych
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, 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 Maviret® (glekaprewir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. W analizie założono, że GLE/PIB będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C (pWZW C) terapią bezinterferonową.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10 B 18.2) zakażonych HCV o genotypach 1–6, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV.

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 do zlecenia 26/2017. Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW C kwalifikującej się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2019.

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 czasu leczenia poszczególnymi preparatami pacjenci poddani są terapii przeciwwirusowej przez odpowiedni okres, po czym następuje zakończenie leczenia oraz 12-tygodniowy okres oczekiwania na uzyskanie odpowiedzi SVR. W tym czasie pacjenci nie są poddawani 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 w założonym horyzoncie czasowym pacjenci z populacji docelowej podejmują leczenie przeciwwirusowe tylko raz.

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

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GLE/PIB w leczeniu pWZW C w Polsce. W scenariuszu nowym przyjęto, że GLE/PIB będzie finansowany ze

środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia pWZW C terapią bezinterferonową w populacji docelowej.

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]

Wyniki

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

[redacted]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, 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 Maviret® (glekaprewir/pibrentaswir, GLE/PIB) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV w ramach programu lekowego B.71.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) to długotrwała (>6 mies.) choroba, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. [1]

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa, tj. zakażenia od matki na dziecko, mogącego nastąpić drogą łożyskową, podczas porodu lub karmienia piersią.

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia, z czym wiąże się niska wykrywalność w początkowych etapach. Zakażenie HCV wykrywane jest zwykle na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, najczęściej u pacjentów w wieku 30–50 lat. U około 20% zakażonych HCV rozwija się objawowa postać ostrego zakażenia, jednak z uwagi na niespecyficzność objawów (takich jak bóle mięśni i stawów, apatia, depresja) może ona pozostać niezauważona. Do innych objawów ostrego zakażenia HCV należą również złe samopoczucie, osłabienie, brak łaknienia i żółtaczka.

U części chorych (15–50%) dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez układ immunologiczny zakażonego. U pozostałych zakażenie przechodzi w formę przewlekłą (wg różnych szacunków u 50–80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem wirusa, prowadząc do stopniowego niszczenia tkanki wątroby. Przewlekłe WZW C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. W badaniu przedmiotowym częste może być nieznaczne powiększenie wątroby lub

w cięższych przypadkach miernie nasilona żółtaczka. Ponadto do niespecyficznych objawów pozawątrobowych przewlekłego WZW C należą: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych. Rozpoznanie choroby jest często poprzedzone dopiero przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. U 20% pacjentów pierwsze objawy pojawiają się w wyniku rozwoju marskości wątroby, HCC lub powikłań pozawątrobowych.

HCV jest jednoniciowym wirusem RNA z rodziny *Flaviviridae*, dzielonym się na 6 głównych genotypów (GT), różniących się wrażliwością na leki przeciwwirusowe. 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. 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 do rozwoju marskości wątroby oraz pojawienia się raka wątrobowokomórkowego (HCC).

Postępowanie diagnostyczne zakażeń HCV obejmuje: wywiad oraz badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne (morfologia krwi z oceną liczby płytek, ALT, AST oraz inne biochemiczne wskaźniki czynności wątroby, badanie ogólne moczu), ilościowe oznaczanie RNA HCV oraz określenie genotypu HCV (u chorych kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego), wykluczenie zakażeń HBV, HDV oraz HIV, biopsję wątroby lub ocenę włóknienia nieinwazyjnymi metodami (elastografia, markery serologiczne). Według rekomendacji polskiej grupy ekspertów, dotyczących diagnostyki laboratoryjnej zakażeń HCV, powinna się ona opierać na wykryciu przeciwciał anty-HCV metodami immunologicznymi w badaniach przesiewowych (potwierdzenie obecności przeciwciał, przynajmniej w dwóch powtórzeniach) oraz wykazaniu obecności RNA wirusa czułymi metodami molekularnymi w badaniach uzupełniających (zalecana jest czułość ≤25 IU/ml). Kryteriami rozpoznania WZW C są obecność RNA HCV we krwi dłużej niż przez 6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie obserwowane w badaniu histologicznym wycinka wątroby.

Ocena zmian histologicznych dokonywana jest na podstawie analizy wycinka pozyskanego w trakcie biopsji narządu. Ocenie podlega poziom zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) oraz stopień zaawansowania procesu włóknienia (*staging*). Do oceny zmian w obrazie histologicznym stosuje się następujące skale klasyfikacji zmian martwiczo-zapalnych: Knodella, Ishaka, zmodyfikowana skala Scheuera, METAVIR. Najczęściej stosowaną skalą jest skala METAVIR, która określa stopień aktywności histologicznej wg 4-stopniowej klasyfikacji (0–3), natomiast ocena włóknienia wątroby dokonywana jest zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (0–4).

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu, zahamowanie lub cofnięcie się zmian histopatologicznych, redukcja ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inną osobę. Uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, którą ocenia się poprzez pomiar stężenia HCV RNA we krwi, jest miarą skuteczności terapii. Leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli po 12 - rzadziej po 24 -

tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy krwi – tzw. trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).

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 wiremii 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]

Przez długi czas standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu WZW C była nieswoista terapia dwulekowa interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFNα+RBV). IFN odpowiada za odpowiedź przeciwwirusową organizmu, natomiast RBV działa przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA, przy czym efekt działania RBV nie występuje w przypadku stosowania monoterapii tym lekiem. Z terapią PegIFNα+RBV związane były liczne ograniczenia, wynikające przede wszystkim z niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz stosunkowo niskiej skuteczności, w szczególności u pacjentów zainfekowanych GT1 HCV z wariantem TT IL 28B.

W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), których działanie polega na bezpośredniej ingerencji w proces namnażania się wirusa, zwiększając tym samym efektywność terapii oraz przyczyniając się do skrócenia czasu jej trwania. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B oraz inhibitory proteazy NS5A (Tabela 1).

Tabela 1.
Leki przeciw HCV

Kategoria leku	Klasa / mechanizm działania	Lek	Rejestracja UE	Refundacja
Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA)	**Inhibitory proteazy NS3/4 A** Hamują aktywność proteazy wirusowej NS3/NS4A, która jest niezbędna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV, w związku z czym nie dochodzi do produkcji dojrzałych białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B. Ponadto, białko NS3/NS4A odgrywa kluczową rolę w repl kacji wirusa.	Boceprewir (BOC)	18.07.2011 r.	NIE
		Telaprewir (TVR)	19.09.2011 r.[a]	NIE
		Asunaprewir (ASV)	brak	TAK, PL B.71.
		Grazoprewir (GZR)	22.07.2016 r.	TAK, PL B.71.
		Parytaprewir (PTV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.
		Symeprewir (SIM)	14.05.2014 r.	TAK, PL B.2.
		Glekaprewir (GLE)	26.07.2017 r.	NIE
	Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B Hamują namnażanie wirusa w komórkach wątroby poprzez inhibicję polimerazy mającej podstawowe znaczenie w repl kacji wirusa, jednocześnie nie wpływając na działanie aktywności polimeraz gospodarza	Dasabuwir (DSV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.
		Sofosbuwir (SOF)	16.01.2014 r.	TAK, PL B.71.
	Inhibitory proteazy NS5A Mechanizm ich działania nie został do końca poznany; proteaza HCV NS5A ma kluczowe znaczenie podczas replikacji RNA i formowania wirionów HCV.	Daklataswir (DCV)	22.08.2014 r.	TAK, PL B.71.
		Elbaswir (EBR)	22.07.2016 r.	TAK, PL B.71.
		Ledipaswir (LDV)	17.11.2014 r.	TAK, PL B.71.
		Ombitaswir (OBV)	15.01.2015 r.	TAK, PL B.71.
		Welpataswir (VEL)	06.07.2016 r.	NIE
		Pibrentaswir (PIB)	26.07.2017 r.	NIE
Interferony	**Peg-IFNα /** PegIFNα wytwarzany jest metodami inżynierii genetycznej, poprzez sprzężenie z glikolem polietylenowym. PegIFNα posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFNα2a, będącego cytokiną produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty oraz limfocyty T. PegIFNα wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne.	PegIFNα2a	20.06.2002 r.	TAK, PL B.2.
		PegIFNα2b	09.03.2000 r.	TAK, PL B.2.
Inne	**Rybawiryna /** RBV jest syntetycznym analogiem nukleozydowym wykazującym aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Dokładny mechanizm działania RBV nie jest znany. Lek nie hamuje swoistych enzymów wirusa WZW C ani jego repl kacji, natomiast w połączeniu z innymi lekami przeciw HCV (IFN / Peg-IFN) zwiększa ich skuteczność.	Rybawiryna (RBV)	07.05.1999 r.	TAK, PL B.2.

a) Produkt leczniczy bez ważnego dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej

Wymienione powyżej leki stosowane są w różnych schematach w terapii skojarzonej, w skład której zwykle wchodzą 2 leki z różnych grup terapeutycznych. Ma to na celu, między innymi, uniknięcie wyselekcjonowania szczepów opornych wirusa.

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:
   - SIM+PegIFNα+RBV,
   - PegIFNα±RBV
   - rekombinowany IFNα±RBV (tylko w przypadku niemożności zastosowania PegIFNα),
   - interferon naturalny (zalecany w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii PegIFNα bądź rekombinowanym IFNα).
2. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)* [2]. W ramach tego programu lekowego dostępne są następujące interwencje:
   - OBV/PTV/r ±DSV±RBV,
   - GZR/EBR±RBV,
   - DCV+ASV,
   - SOF+RBV±PegIFNα,
   - LDV/SOF±RBV.

Pierwszy z wymienionych programów istnieje od 2012 roku, drugi obowiązuje od lipca 2015 roku. Ze względu na skuteczność i efektywność terapii bezinterferonowych zdecydowana większość pacjentów leczona jest aktualnie 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 dane z Uchwał Rady NFZ [3–6] oraz analizy weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 [7], z każdym rokiem maleje liczba pacjentów leczonych terapiami inteferonowymi na rzecz terapii bezinterferonowych.

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

- obecność wiremii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anty-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. [2]

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

Tabela 2.
Leki stosowane w leczeniu pWZW C w ramach obowiązującego programu lekowego dla terapii bezinterferonowych

Genotyp	Dopuszczalne schematy leczenia
1a	OBV/PTV/r+DSV+RBV
	LDV/SOF+RBV
	GZR/EBR± RBV
1b	OBV/PTV/r+DSV
	LDV/SOF+RBV

Genotyp	Dopuszczalne schematy leczenia
	GZR/EBR
	DCV+ASV
2	SOF+RBV
3, 5, 6	SOF+RBV+PegIFNα
	OBV/PTV/r+RBV
4	SOF+RBV+PegIFNα
	GZR/EBR± RBV

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 (patrz rozdz. 2.5). Oszacowania na podstawie każdego z rozważanych źródeł danych wiążą się jednak 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 [7], które wykorzystano także w wariancie podstawowym niniejszej analizy. Szczegółowy opis wykorzystanych źródeł danych i metodyki obliczeń dotyczących liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji docelowej w 2017 roku wynosi 14 428 osób.

Tabela 3.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	14 428

1.3.2. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Populacja, która może stosować GLE/PIB, obejmuje dorosłych pacjentów z pWZW C [8], a zatem jest zgodna z populacją docelową uwzględnioną w analizie. Oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana, przeprowadzono w rozdziale 2.5. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
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 GLE/PIB jest obecnie stosowany

Aktualnie GLE/PIB nie jest refundowany w leczeniu pWZW C w Polsce. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych GLE/PIB.

Tabela 5.
Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów stosujących GLE/PIB	0

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dorosłych pacjentów z pWZW C terapiami bezinterferonowymi w Polsce wyznaczono przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w populacji pacjentów leczonych bezinterferonowo (tj. w ramach programu B.71) w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

W powyższym oszacowaniu nie uwzględniono kosztów związanych z terapiami interferonowymi (tj. stosowanymi wyłącznie w ramach programu B.2). Aktualne wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z pWZW C terapiami interferonowymi utożsamiono z wartościami uzyskanymi na podstawie danych raportowanych w informatorach o zawartych umowach przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami w 2016 roku w programie lekowym B.2. Zgodnie z najnowszymi danymi terapie interferonowe otrzymuje malejąca z roku na rok liczba pacjentów z pWZW C, tak więc przytoczone koszty przedstawiają najprawdopodobniej maksymalną wielkość wydatków płatnika na terapie interferonowe w populacji docelowej.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około 634,62 mln zł w 2017 roku (Tabela 6).

Tabela 6.
Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej

Parametr	Wartość
Koszty schematów bezinterferonowych	562 362 644 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	24 086 882 zł
Koszty stanów zdrowia	10 940 752 zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	438 935 zł
Kwota kontraktów zawarta przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku w ramach programu lekowego B.2	Leki: 30 116 177 zł Procedury: 6 678 998 zł

Parametr	Wartość
Wydatki całkowite	**634 624 388 zł**

1.4. Interwencja oceniana

Maviret® jest lekiem złożonym, zawierającym GLE (inhibitor proteazy NS3/4A) oraz PIB (inhibitor NS5A) bezpośrednio działające na wirusa HCV na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego.

Maviret® wskazany jest w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych. Zalecana dawka produktu Maviret® to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg GLE/PIB) przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem.

Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret® w poszczególnych grupach pacjentów

Genotyp HCV	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	**Marskość wątroby**
Pacjenci uprzednio nieleczeni		
GT1–6	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci, u których uprzednie leczenie peg-INF+RBV+SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne		
GT1, GT2, GT4–6	8 tygodni	12 tygodni
GT3	16 tygodni	16 tygodni
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby		
GT1–6	≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PegINFα+RBV+SOF lub SOF+RBV)	

Preparat Maviret® został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 26 lipca 2017 roku.

Obecnie preparat Maviret® nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce.

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

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

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

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [9], 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 finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej) [2]. Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. Uwaga ta tyczy się w szczególności leków przeciwwirusowych stosowanych w programach B.2 i B.17. W związku z powyższym, 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 GLE/PIB.

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja terapii GLE/PIB w ramach programu lekowego B.71 w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

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 GLE/PIB w ramach programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy ze wspólnej 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 stanów zdrowia.

W przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz kosztów leczenia działań niepożądanych dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki. 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 HCV o genotypach 1-6 kwalifikujących się do leczenia preparatem Maviret® w ramach proponowanego programu lekowego.

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®) [7]. Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW C kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2019 w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości skorzystano także z danych sprzedażowych dla leków stosowanych w terapii bezinterferonowych w Polsce.

Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów (rozkład genotypów i poziom zwłóknienia) określono na podstawie polskich badań obserwacyjnych, epidemiologicznych i rejestrów. Dane dotyczące efektywności uwzględnionych terapii przeciwwirusowych pochodzą z przeprowadzonej analizy klinicznej [10]. Czasy trwania terapii przeciwwirusowych i dawkowanie leków określono zgodnie z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych uwzględnionych w analizie.

We wcześniejszych latach, gdy dostępne były jedynie terapie wymagające zastosowania 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 w populacji Polski dotyczącą zagrożenia związanego z zakażeniem pWZW C oraz większą skłonnością do podejmowania leczenia wśród pacjentów, w związku z brakiem konieczności stosowania uciążliwej terapii opartej na interferonach.

Populację pacjentów uwzględnioną w analizie, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, stanowią dorośli pacjenci z pWZW C, u których w danym roku stosowane jest leczenie przeciwwirusowe. Jednocześnie oszacowanie wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pWZW C dla obu scenariuszy analizy ograniczono do wydatków związanych z terapiami bezinterferonowymi (tj. stosowanymi w ramach programu B.71, w analizie terapię z zastosowaniem SOF+PegIFNα+RBV traktuje się jako terapię bezinterferonową, gdyż jest wpisana do programu B.71). W analizie pominięto tym samym wydatki w tej części populacji docelowej, która będzie leczona z zastosowaniem terapii interferonowych (w ramach programu B.2). Zgodnie z wytycznymi PGE HVC 2017 [11] terapia z zastosowaniem terapii interferonowych rekomendowana jest tylko u dzieci. Aktualnie w Polsce refundowanych jest 10 leków stosowanych w terapiach bezinterferonowych (patrz Tabela 1), co zapewnia dostępność co najmniej jednej terapii bezinterferonowej u wszystkich dorosłych pacjentów

z pWZW C. Jednocześnie nadal odnotowuje się niezerowe (choć stale malejące) zużycie terapii interferonowych. Założono, że niezależnie od tego, czy poszerzona zostanie dostępność terapii bezinterferonowych w Polsce, pewna część pacjentów podejmie leczenie interferonowe (w ramach programu B.2). Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym i nowym odbędzie się to w jednakowych proporcjach. Uproszczenie, polegające na pominięciu tych pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na ich leczenie w obliczeniach analizy, nie wpływa zatem na wyniki analizy, gdyż wydatki płatnika ponoszone na terapie interferonowe (stosowane w ramach programu B.2) nie stanowią kosztów różnicujących w niniejszej analizie. Co więcej, z uwagi na malejący z roku na rok odsetek pacjentów z populacji docelowej stosujących terapie interferonowe w Polsce, wydatki płatnika ponoszone na te terapie są niewielkie w odniesieniu do wydatków na terapie bezinterferonowe.

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 korzystny profil bezpieczeństwa terapii bezinterferonowych i dane o częstości przerywania tego typu terapii 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 12-tygodniowego oczekiwania na sprawdzenie uzyskanej odpowiedzi SVR. Zgodnie z zapisami programu lekowego, jako sukces zastosowanej terapii zdefiniowano uzyskanie SVR12 (niewykrywalne HCV RNA po 12 tygodniach od zakończenia terapii). Jak wskazują wyniki analizy ekonomicznej, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby wynosi 0,19% rocznie. [12] W związku z tym w analizie BIA przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, choroba została wyleczona i nie nastąpi jej nawrót.

W proponowanym i obowiązującym programie lekowym B.71 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. [8, 13–15] W związku z powyższym należy przypuszczać, że pacjenci mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.71 tylko raz. Co więcej, zważywszy na bardzo wysoką skuteczność stosowanych leków (80–100%), liczba pacjentów po niepowodzeniu leczenia przeciwwirusowego z zastosowanie terapii bezinterferonowych jest niewielka. Z uwagi na to w analizie założono, że pacjenci podejmują leczenie przeciwwirusowe w horyzoncie czasowym analizy 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 SVR12. Ponadto, w związku z brakiem danych dotyczących leczenia pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej 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 BIA przyjęto, że u pacjenta, który nie uzyskał odpowiedzi SVR pozostają on w stanie bez SVR do końca horyzontu czasowego analizy.

Udziały leków w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe NFZ w 2016 roku. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia GZR/EBR w leczeniu pacjentów z pWZW C w analizie przyjęto zerowy udział dla tego leku. W scenariuszu nowym założono, że udziały GLE/PIB w danej grupie pacjentów są proporcjonalne do liczby produktów leczniczych refundowanych w tej grupie w ramach terapii bezinterferonowych, a GLE/PIB zastępować będzie aktualnie refundowane terapie równomiernie do ich obecnych udziałów.

W poniższej tabeli (Tabela 8) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 8.
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	[7]
	Rozkład genotypów w populacji pacjentów z pWZW C	EpiTer-2	[16]
	Struktura włóknienia wątroby wśród pacjentów z pWZW C	Analiza ekonomiczna	[12]
Rozpowszechnienie	Udział poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym	Dane sprzedażowe NFZ, założenia, Zarządzeniem Prezesa NFZ 42/2017/DGL dotyczące centralnego przetargu na zakup leków	[17, 18]
	Odsetek pacjentów stosujących GLE/PIB w scenariuszu nowym	Założenie	Rozdz. 2.8.2
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii	ChPL	[8, 13–15, 19–21]
	Dawkowanie leków		
	Skuteczność terapii	Analiza kliniczna	
Koszty	Koszt preparatu Maviret®	Dane otrzymane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych leków przeciwwirusowych	Analiza ekonomiczna	[12]
	Koszty leczenia działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna (koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz częstość ich występowania w zależności od zastosowanej interwencji)	[12]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ	[22]
	Koszty stanów 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	[12]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla GLE/PIB jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem o GT1–6, z wyrównaną funkcją wątroby, uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV.
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 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
4. W oparciu o zapisy aktualnego programu lekowego B.71, dane sprzedażowe oraz założenie o zerowym udziale GZR/EBR określono rozpowszechnienie dostępnych interwencji w scenariuszu istniejącym.
5. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie GLE/PIB 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 leczenia związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia określonym w zależności od uzyskanej odpowiedzi SVR i obecności marskości wątroby.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania terapii GLE/PIB ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii GLE/PIB 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 charakteryzuję się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (itp. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (itp. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

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

2.3. Perspektywa analizy

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

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że GLE/PIB będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [24] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [9], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C spełniających kryteria włączenia do leczenia preparatem Maviret® w ramach proponowanego programu lekowego .

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 lata 2012–2017,
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)” [7].

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; analogiczne 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 zastosowanego schematu ma różne długości leczenia.

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

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 [25] – opracowane zostały na podstawie zachorowań rejestrowanych w systemie nadzoru epidemiologicznego, publikowane meldunki tworzone są we współpracy z GIS,
- raport GIS [26] – 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 powyżej 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 [27], Godzik 2012 [28]); 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." [29] oraz „Zdrowie i ochrona zdrowia w 2015 r." [30] 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, [31]
- prezentacja „Wirusowe zapalenie wątroby – sytuacja epidemiologiczna" (Piaskowska 2015 [32]) 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 9). W przypadku meldunków PZH najaktualniejsze dane pochodzą z 30 sierpnia 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 HCV 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 9.
Liczba zgłoszonych przypadków WZW C w Polsce w poszczególnych latach

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015 [33]	Raport GUS
1997	998					
1998	1560					
1999	1836					
2000	1956					
2001	1839					
2002	1894					
2003	2137					

Rok	Źródło danych					
	Raport PZH	Raport GIS	Piaskowska 2015	HCV w Polsce	Parda 2015 [33]	Raport GUS
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	2656[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 anty-HCV),
c) definicja rozpoznania zakażenia WZW C z roku 2009 (przypadki potwierdzone laboratoryjne (wykrycie HCV RNA w surowicy krwi, wykazanie obecności przeciwciał anty-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 sierpnia 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. W pierwszej połowie 2017 odnotowuje się niewielki spadek wykrywalności – do 30 sierpnia 2017 zanotowano 2510 przypadków, co oznacza około 8% spadek 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 nowo zdiagnozowanych 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 ona 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 do leczenia w ramach programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z przewlekłą postacią choroby - postać ostra w wielu przypadkach zwalczana jest przez organizm samoistnie w ciągu 6–12 miesięcy od chwili wniknięcia wirusa, więc zanim choroba nie przejdzie w stadium przewlekłe, nie wymaga się jej leczenia. Aktualne programy lekowe (B.71 i B.2) dopuszczają leczenie tylko pacjentów z przewlekłą postacią choroby. Raporty epidemiologiczne nie uwzględniają jednak podziału na postać ostrą i przewlekłą WZW C. W celu wyznaczenia liczby pacjentów z pWZW C, którzy rzeczywiście podejmą leczenie przeciwwirusowe, 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 HCV 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 przewlekle do samoistnej eliminacji wirusa dochodzi bardzo rzadko, tj. u około 0,02% zakażonych rocznie. [34] Z uwagi na fakt, iż w Polsce stopień wykrywalności HCV jest niski (jedynie 17,5% [35]), można przypuszczać, że zgłaszane przypadki w większości dotyczą już choroby przewlekłej. Dlatego w dalszych obliczeniach przyjęto, że 100% spośród wszystkich rozpoznań dotyczy pacjentów z przewlekłą postacią choroby.

Bazując na przytoczonych danych epidemiologicznych, liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z populacji docelowej w 2017 roku oszacowano w następujących krokach:

- przyjęto, że wykrywalność WZW C utrzymuje się na stałym poziomie (tj. 3984 nowych przypadków rocznie, wartość z okresu styczeń–sierpień 2017 roku przeskalowana na cały rok),
- przyjęto, że wszyscy 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 w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z pWZW C na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Odsetek	2017
Liczba nowych rozpoznań WZW C w Polsce	-	3984
Pacjenci z przewlekłym WZW C	100%	3984

2.5.1.2. Chorobowość

Zgodnie z badaniem epidemiologicznym zrealizowanym przez Polską Grupę Ekspertów HCV liczba dorosłych pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce szacowana jest na poziomie 165 tys. pacjentów (liczba osób z HCV RNA) [36]. Wspomnianym badaniem objęto 23 tys. osób. Charakterystyka populacji włączonej do badania była zbliżona do

populacji ogólnej, badanie realizowano w placówkach POZ. 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 [37]. 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). [37]

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. [38, 39] 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 [37]). Dokumenty PZH wskazują jednocześnie, że obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych ok. 53 tys. osób z aktywnym WZW C (por. Tabela 9), a więc wymagających leczenia przeciwwirusowego.

Tabela 11.
Dane dotyczące chorobowości WZW C w Polsce

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce	165 tys.	Raport PZH HCV 2017 [36]
Liczba dotychczas rozpoznanych przypadków	ok. 100 tys.	Szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [37]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW C	ok. 53 tys.	PZH [40]

Dane dotyczące chorobowości oraz zapadalności pWZW C w Polsce ze względu na ich ograniczenia, nie zostały wykorzystane do wyznaczenie 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 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 [3–6]).

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (Uchwały Rady NFZ [3–6]) 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 (ICD-10 B18.2)* (Tabela 12).

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 (ICD-10 B18.2)* co najmniej jedną dawkę leku otrzymało 8701 pacjentów (w szczególności w tej liczbie pacjentów uwzględnione zostały osoby, które rozpoczęły leczenie w roku 2015 i w roku 2016 kontynuowały terapię), natomiast świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinteferonową (ICD - 10 B 18.2)" rozliczono dla 8677 pacjentów. (Tabela 13, Tabela 14). 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 także zaznaczyć, że tak raportowana liczba pacjentów nie daje informacji o długości czasu leczenia danego pacjenta, jaki przypada na dany rok kalendarzowy.

Tabela 12.
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 kilkukrotnie,
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 terapie trójlekowe (BOC/TVR/SMV oraz SOF+RBV+IFN), co oznacza, że 564 osoby stosowały tylko terapie dwulekowe 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 bezinferferonowe, 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 13.
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 (ICD-10 B18.2)*	Leki w programie - DASABUVIRUM	2 426	4 427
	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 w 2017 roku [17] określono łączną kwotę kontraktów związaną z leczeniem pacjentów w programie lekowym B.71 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)* w tym okresie. Obecnie kontrakty zawarte są do września 2017 roku, odpowiednią wartość przeskalowano proporcjonalnie do całego roku. Sumaryczna kwota umów przypadająca na leki w programie B.71 wynosi 388 942 735 zł (Tabela 14) 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 (dane za okres styczeń – maj 2017 roku [17]). 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 schematami, oszacowano liczbę pacjentów z pWZW C, która w roku 2017 może być leczona przeciwwirusowo (w postaci liczby pełnych terapii poszczególnymi lekami przeciwwirusowymi, których koszty zostaną pokryte kwotami zawartych umów dla tych leków). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Oszacowania liczby pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku (dane z 21.08.2017)

Substancja czynna	Sumaryczna wartość kontraktów na leki w programie lekowym w 2017 roku	Kwota refundacji substancji (I - V 2017)	Udział w kwocie refundacji	Szacowana wartość kontraktów w 2017 roku	Średni koszt terapii[a]	Liczba pacjentów
SOF	388 942 735 zł[b]	25 260 883 zł	16%	62 658 878 zł	49 611 zł	1263
DSV		5 206 435 zł	3%	12 914 408 zł	3 424 zł	3772
DCV		2 966 769 zł	2%	7 358 983 zł	46 295 zł	159
LDV/SOF		59 879 993 zł	38%	148 530 562 zł	50 771 zł	2926
OBV/PTV/r		63 448 915 zł	40%	157 383 168 zł	39 303 zł	4004
Razem		-	-	-	-	**8352**[c]

a) średni koszt terapii wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe z 2017 roku (wielkość kwoty refundacji, liczba sprzedanych opakowań, zawartość opakowań) oraz średni czas trwania terapii (Tabela 37),
b) wartości umów za okres styczeń-wrzesień 2017 przeskalowano na pełen rok,
c) łączna liczba pacjentów wyznaczona została jako suma pacjentów stosujących SOF, DCV, LDV/SOF i OBV/PTV/r; pacjenci stosujący DSV wliczeni są w liczbę pacjentów stosujących OBV/PTV/r.

Uzyskane wyniki wskazują, że w roku 2017 terapię przeciwwirusową może podjąć około 8352 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 wyodrębnienia kwoty refundacji przeznaczonej na leczeni WZW C. Dodatkowo interferony stosowane są w skojarzeniu z różnymi lekami (BOC, SMV, TVR, SOF, RBV) i w zależności od schematu mają różne długości czasu leczenia.

Oszacowana liczba jest niższa od raportowanej w Uchwałach Rady NFZ liczby pacjentów leczonych w programach B.2 i B.71 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 poszczególnych substancji w wielkości refundacji w programie B.71 oraz średnich czasach trwania leczenia poszczególnymi lekami, a także metodyki samych obliczeń – wartości raportowane w Uchwałach Rady NFZ dotyczą pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w danym roku, a wartości

wynikające z opisanych wyżej obliczeń dotyczą liczby pełnych terapii przeciwwirusowych, jakie mogą zostać sfinansowane z umów zawartych przez NFZ w 2017 roku. Dodatkowo na chwilę obecną zawarto kontrakty do września 2017 roku i założenie dotyczące proporcjonalności wielkości kontraktu do końca roku może nie być spełnione.

2.5.3.2. Kontrakty na 2016 rok

Dla walidacji pozostałych metod kalkulacji liczebności populacji pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo przeprowadzono analogiczne obliczenia na podstawie kontraktów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na realizację programów lekowych w 2016 roku, przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych leków w tych umowach proporcjonalnie do wysokości kwot ich refundacji z okresu styczeń–grudzień 2016. Wysokość kontraktów na leki w programie lekowych B.71 w 2016 roku wyniosła 444,48 mln zł, zatem przy uwzględnieniu średniego kosztu terapii dostępnych w 2016 roku w ramach programu lekowego B.71 wynika, że w 2016 roku mogło być leczonych 7 983 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 (ICD-10 B18.2)* obowiązującego od lipca 2015 roku. W ramach tego programu refundowane są następujące substancje:

- OBV/PTV/r±DAS±RBV (z wyjątkiem terapii OBV/PTV/r),
- DCV+ASV,
- SOF+RBV±PegIFNα,
- LDV/SOF±RBV.

Od 1 maja 2017 roku na wykazie leków refundowanych w ramach programu B.71 obecny jest preparat Zepatier® (grazoprewir/elbaswir), jednak w momencie zakończenia prac nad analizą dostępne były dane sprzedażowe jedynie dla pierwszego miesiąca refundacji tego leku (maj 2017 roku). W związku z tym nie został on uwzględniony w tej części obliczeń.

W poniższej tabeli przedstawiono nazwy handlowe poszczególnych substancji stosowanych w ramach terapii bezinterferonowych wraz z ich charakterystyką (Tabela 15).

Tabela 15.
Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Liczba dziennych dawek w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN
Ombitasvirum/paritaprevirum /ritonavirum	Viekirax®	12,5+75+50 mg	28	56 tabl.	8054083006888
Dasabuvirum	Exviera®	250 mg	28	56 tabl.	8054083006499

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Liczba dziennych dawek w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN
Daklatasvirum	Daklinza®	60 mg	28	28 tabl. powl.	5909991184971
Ledipasvirum/Sofosbuvirum	Harvoni®	90+400 mg	28	28 szt.	5391507141217
Sofosbuvirum	Sovaldi®	400 mg	28	28 szt.	5391507140975
Elbasvirum/Grazoprevirum	Zepatier®	50+100 mg	28	28 szt.	5901549325102

W celu oszacowania liczby pacjentów z pWZW C w 2016 roku leczonych bezinterferonowo przeanalizowano dane raportowane przez NFZ za 2016 rok [17] dotyczące liczby sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane wartości (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków

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 17, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 17.
Czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami uwzględnionymi w obliczeniach

Nazwa leku	Genotyp	Czas trwania leczenia [tyg.]	
		Bez marskości	Marskość
Viekirax®	1a	12	24
	1b	8[a]	12
	4	12	24 lub 12[b]
Exviera®	1a	12	24
	1b	8[a]	12
Daklinza®	1b	24	24
Harvoni®	1	8[c]	12

Nazwa leku	Genotyp	Czas trwania leczenia [tyg.]	
		Bez marskości	Marskość
Sovaldi®	2	12	12
	3-6	12 lub 24[d]	12 lub 24[d]

a) w lutym 2017 roku nastąpiła zmiana w ChPL dla preparatu Viekirax® - u pacjentów z GT1b HCV uprzednio nieleczonych z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby dodano możliwość skrócenia czas trwania leczenia z 12 do 8 tygodni, w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że pacjenci z tej grupy leczeni są przez 8 tygodni,
b) w lipcu 2016 roku nastąpiła zmiana w ChPL dla preparatu Viekirax® - u pacjentów z GT4 HCV i z marskością wątroby skrócono czas trwania leczenia z 24 do 12 tygodni,
c) LDV/SOF w GT1 u pacjentów bez marskości może być stosowany przez 8 lub 12 tygodni, w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że pacjenci z tej grupy leczeni są przez 8 tygodni,
d) SOF w GT2 do GT6 HCV stosowany może być z RBV przez 24 tygodnie lub z PegIFNα+RBV przez 12 tygodni.

Tabela 18.
Rozkład na genotypy HCV na podstawie publikacji EpiTer-2 [16] uwzględniony w obliczeniach

Publikacja	Genotyp HCV						
	1a	1b	2	3	4	5	6
EpiTer-2	2,2%	87,6%	0,1%	7,2%	2,9%	0,0%	0,0%

Tabela 19.
Rozkład na stopnie zwłóknienia wątroby na podstawie publikacji EpiTer-2 [16] uwzględniony w obliczeniach

Publikacja	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
EpiTer-2	0,5%	23,2%	15,5%	18,0%	42,7%

Tabela 20.
Rozkład ze względu na pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych uwzględniony w obliczeniach

Publikacja	Pacjenci wcześniej nieleczeni (TN)	Pacjenci wcześniej leczeni (TE)
EpiTer-2	42,00%	58,00%

Wykorzystując informacje o liczbie dziennych dawek w opakowaniu każdego z leków (patrz Tabela 15), liczbę zrefundowanych opakowań przeliczono na liczbę zrefundowanych dziennych dawek. Następnie na podstawie długości czasu leczenia poszczególnymi substancjami (Tabela 17) określonej w programie lekowym oraz w charakterystykach produktów leczniczych, przy uwzględnieniu rozkładu na genotypy (Tabela 18) oraz stopnie zwłóknienia wątroby (Tabela 19) 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 GT1a oraz GT1b HCV zawsze w skojarzeniu z preparatem Viekirax®, oszacowana liczba pacjentów leczonych preparatem Exviera® wynosi 3827, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji EpiTer-2 – 65 leczonych pacjentów ma GT1a HCV, zaś 3761 - GT1b HCV,
- preparat Viekirax® bez skojarzenia z preparatem Exviera® stosowany jest w leczeniu pacjentów z GT4 HCV – założono, że różnica w liczbie sprzedanych dziennych dawek tych leków, stanowić

będzie zużycie preparatu Viekirax® u pacjentów z GT4 HCV – oszacowana liczba pacjentów z GT4 HCV leczonych preparatem Viekirax® wynosi 206,

- pozostałą liczbę sprzedanych dziennych dawek preparatu Viekirax® (równą liczbie sprzedanych dziennych dawek preparatu Exviera®) przypisano GT1 HCV,
- sprzedaż preparatu Daklinza® przypisana została GT1b HCV – oszacowana liczba pacjentów z GT1b HCV leczonych preparatem Daklinza® wynosi 214,
- sprzedaż preparatu Harvoni® przypisana została GT1 HCV – oszacowana liczba pacjentów leczonych preparatem Harvoni® wynosi 2843, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji EpiTEr-2 – 69 leczonych pacjentów ma GT1a HCV, zaś 2774 GT1b HCV,
- sprzedaż preparatu Sovaldi® przypisana została GT2-GT6 – łączna liczba pacjentów leczonych preparatem Sovaldi® wyniosła 1184, z czego – zgodnie z rozkładem genotypów raportowanym w publikacji EpiTer-2 – odpowiednio 10, 686, 278, 1 i 3 leczonych pacjentów ma GT2, GT3, GT4, GT5 i GT6 HCV.

Sumując powyższe oszacowania, uzyskano, że łącznie w programie lekowym B.71 w 2016 roku leczonych było 7895 pacjentów.

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono wyniki oszacowania liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami stosowanymi w terapii bezinterferonowej w 2016 roku wykorzystane do wyznaczenia rozpowszechnienia (patrz rozdz. 2.8.1).

Tabela 21.
Oszacowane rozpowszechnienie uwzględnionych w analizie produktów leczniczych stosowanych u pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych z 2016 roku

Genotyp	Preparat	Liczba pacjentów w 2016 roku	Udział schematu w obrębie genotypu
GT1a	**Viekirax®/Exviera®**	65	48,72%
	Harvoni®	69	51,28%
GT1b, bez marskości[a]	**Viekirax®/Exviera®**	2156	55,73%
	Harvoni®	1590	41,10%
	Daklinza®	123	3,17%
GT1b, z marskością[a]	**Viekirax®/Exviera®**	1606	55,73%
	Harvoni®	1184	41,10%
	Daklinza®	91	3,17%
GT2	**Sovaldi®**	10	100%
GT3	**Sovaldi®**	686	100%
GT4	**Sovaldi®**	278	57,40%
	Viekirax®	206	42,60%
GT5	**Sovaldi®**	1	100%
GT6	**Sovaldi®**	3	100%

Genotyp	Preparat	Liczba pacjentów w 2016 roku	Udział schematu w obrębie genotypu
Razem	**-**	**8068**	**-**

W ramach programu lekowego B.2 możliwe jest zastosowanie terapii trójlekowych (BOC/SMV/TVR+RBV+PegIFN) oraz terapii dwulekowych interferonowych (RBV+PegIFN). Ze względu na sposób raportowania danych dla tego programu nie ma możliwości oszacowania, jaka cześć sprzedaży RBV i PegIFN przypada na program B.2, a jaka na program B.71, zatem na podstawie przytoczonych danych nie można oszacować, jaka liczba pacjentów z WZW C stosuje terapie dwulekowe interferonowe.

Wykorzystane dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań terapii bezinterferonowych pochodzą z 2016 roku. Dodatkowo dostępne są dane o sprzedaży leków z okresu styczeń–maj 2017 roku. Przeprowadzając analogiczne obliczenia dla danych z 2017 roku otrzymano, że w okresie styczeń–maj 2017 leczonych w programie B.71 mogło być 3360 pacjentów. Zakładając, że pacjenci leczeni w ciągu roku rozkładają się proporcjonalnie w kolejnych miesiącach można przypuszczać, że w 2017 roku łącznie leczonych bezinterferonowo będzie 8065 pacjentów.

2.5.5. Dane z analizy weryfikacyjnej do wniosku zlecenia 26/2017

W analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 [7] zamieszczono informacje NFZ odnośnie liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie WZW C z podziałem na przebieg ostry oraz przewlekły (Tabela 22), a także dane na temat liczby pacjentów leczonych w programach lekowych WZW C (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w latach 2012-2016 (Tabela 23).

Tabela 22.
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 23.
Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programów lekowych B.2 i B.71 w latach 2012-2016

Rok	Program lekowy: *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B18.2)*	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. Pacjenci po niepowodzeniu terapii bezinterferonowych

Zgodnie z definicją populacji docelowej w skład populacji docelowej wchodzą pacjenci, u których w latach poprzedzających 2018 rok terapia PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV była nieskuteczna oraz dla których nie ma aktualnie możliwości dalszego skutecznego leczenia przeciwwirusowego. Oszacowania wielkości populacji docelowej oparte na danych przytoczonych we wcześniejszych rozdziałach nie uwzględniają tej grupy pacjentów. Jednocześnie w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej o finansowaniu GLE/PIB pacjenci tacy będą mogli rozpocząć leczenie ocenianym lekiem. Są to w szczególności pacjenci zakażeni HCV o genotypach 2, 3, 5 i 6 po niepowodzeniu SOF+RBV±PegIFNα, dla których obecnie nie ma dostępnych opcji leczenia bezinterferonowego. W obliczeniach pominięto natomiast pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonowych oraz pacjentów z genotypem 1 i 4 HCV, dla których obecnie dostępna jest co najmniej jedna terapia bezinterferonowa. Uwzględnione uproszczenie nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy, gdyż pominięte wydatki są niewielkie i w znacznej mierze należą do kategorii kosztów nieróżnicujących scenariusze analizy (patrz uzasadnienie rozdz. 1.6).

Liczbę pacjentów o genotypach 2, 3, 5 i 6 po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem SOF oszacowano, wykorzystując liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym B.71 zgodnie z danymi NFZ z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 w latach poprzedzających 2018 rok (patrz rozdz. 2.5.5), podział pacjentów ze względu na genotypy oraz zwłóknienie wątroby, rozpowszechnienie poszczególnych leków oraz skuteczność analizowanych schematów. W obliczeniach ograniczono się do lat 2016-2017, gdyż SOF jest finansowany w leczeniu pWZW C w Polsce od listopada 2015 roku. Uzyskane liczby pacjentów zestawiono w tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczba pacjentów o genotypach 2, 3, 5, 6 HCV, u których w latach 2016–2017 terapie z zastosowaniem schematu zawierającego SOF były nieskuteczne

Genotyp	Liczba pacjentów
2	1
3	139
5	0
6	0

Ze względu na niepewność wyników przeprowadzonych obliczeń opartych na szeregu założeń i danych pochodzących z różnych źródeł i o różnym stopniu wiarygodności, do których w celu wyznaczenia wydatków płatnika publicznego należałoby zastosować kolejne założenia, nie zostały one uwzględnione w analizie podstawowej. Oszacowana liczba pacjentów stanowi <1% populacji pacjentów oszacowanej w wariancie podstawowym (patrz rozdz. 2.5.7) w związku z tym przyjęte założenie nie ma wpływu na wyniki analizy.

2.5.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań opisanych w rozdziałach 2.5.2 – 2.5.5 (Tabela 25).

Tabela 25.
Oszacowania liczby chorych z pWZW C leczonych przeciwwirusowo na podstawie uwzględnionych źródeł danych

Źródło danych	2016	2017
Uchwały Rady NFZ	10 286, w tym 8 701 leczonych bezinterferonowo	-
Kontrakty zawarte przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2017 rok dotyczące leczenia pacjentów w programie lekowym *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)*	7 983[a] leczonych bezinterferonowo	8 352[a] leczonych bezinterferonowo
Dane sprzedażowe dotyczące terapii bezinterferonowych w Polsce	8 068[a] leczonych bezinterferonowo	8 065[a] leczonych bezinterferonowo
Analiza weryfikacyjna do zlecenia 26/2017	13 756, w tym 9 873 leczonych bezinterferonowo	-

a) dane dotyczą tylko pacjentów leczonych terapiami bezinterferonowymi

Wartości raportowane w Uchwałach Rady NFZ oraz te zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 dotyczą tego samego parametru, tj. liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia pWZW C. Mimo to przedstawione wartości są różne (różnica liczby leczonych w obu programach w 2016 roku wynosi około 3000 pacjentów). Nie zidentyfikowano przyczyn tej rozbieżności. Należy zaznaczyć, że raportowane wartości dotyczą liczby pacjentów, którzy w danym roku otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, tak więc wartości można traktować jako maksymalną liczbę pacjentów leczonych przeciwwirusowo w 2016 roku.

Liczebności uzyskane na podstawie danych o wielkości kontraktów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2017 rok oraz danych sprzedażowych dotyczących leczenia pacjentów w programie lekowym *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)*, ze względu na przyjętą metodykę oszacowań, odnoszą się do liczby pacjentoterapii, a więc liczby pacjentów, u których w danym roku można przeprowadzić pełną terapię przeciwwirusową danym lekiem. Oszacowania na podstawie obu źródeł danych dają zbieżne wyniki.

W analizie do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano wartości raportowane w analizie weryfikacyjnej, uznając je za najbardziej wiarygodne z dostępnego zestawu danych. Podobnie stanowisko przyjęli analitycy Agencji, wskazując je jako najlepiej odzwierciedlające liczbę pacjentów leczonych w programach B.2 oraz B.71. [7]

Na podstawie uwzględnionych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programów leczenia pWZW C w latach 2012–2016 (patrz Tabela 23) można zaobserwować wzrost liczby leczonych pacjentów w każdym kolejnym roku, przy czym największy wzrost nastąpił w latach 2015-2016 i był najpewniej spowodowany wprowadzeniem refundacji terapii bezinterferonowych w listopadzie 2015 roku. Najpewniej wprowadzenie refundacji tego typu terapii spowodowało włączenie w 2016 roku do leczenia pewnej liczby pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych w ramach programu B.2 lub pacjentów, którzy nie mogli wcześniej podjąć leczenia z zastosowaniem interferonów, co potwierdzają wyniki badania EpiTer-2 (odsetek pacjentów wcześniej leczonych w badaniu wynosił 58%). Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę pacjentów z przytoczonej grupy oraz raportowaną przez PZH stabilizację liczby nowych przypadków WZW C diagnozowanych w Polsce w ostatnich latach, należy spodziewać się, że w kolejnych latach także liczba pacjentów w programie B.71 ulegnie stabilizacji, a być może nawet zmniejszeniu. Potwierdza to analiza danych sprzedażowych z ostatnich miesięcy (do maja 2017 roku), która wskazuje, że liczba sprzedanych opakowań leków stosowanych w terapii bezinterferonowej od połowy 2016 roku jest stabilna. Najpewniej oznacza to, iż także liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo nie zmienia się. W związku z powyższym w obliczeniach analizy założono, że liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach będzie stała, równa liczbie pacjentów leczonych bezinterferonowo w 2017 roku.

Jak wskazują dane z Uchwał Rady NFZ oraz analizy weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017, z każdym rokiem maleje liczba pacjentów leczonych terapiami interferonowymi. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono spadek liczby pacjentów z populacji docelowej leczonych interferonami (szczegółowe obliczenia przedstawiono w kolejnym rozdziale), stąd (w powiązaniu z ww. założeniem o stabilizacji liczby pacjentów leczonych bezinterferonowo) łączna liczebność populacji docelowej w kolejnych latach będzie maleć.

Liczbę pacjentów z pWZW C leczonych przeciwwirusowo w roku 2017 wyznaczono przy wykorzystaniu prognozy liniowej na danych za lata 2012-2016 (14 428 pacjentów leczonych w programach B.2 i B.71). Na podstawie prognozy na danych za lata 2015-2016 dla programu B.2 wyznaczono także liczbę pacjentów leczonych terapiami interferonowymi w latach 2017-2019 (szczegółowy opis w rozdz. 2.6).

Zgodnie z przytoczonym wyżej uzasadnieniem przyjęto, że liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.71 będzie stała w latach 2017-2019.

Oszacowaną liczebność populacji docelowej w latach 2018–2019 przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach – wariant podstawowy

Rok	2018	2019
Populacja docelowa	13 478	12 933

Warianty analizy wrażliwości dla oszacowania wielkości populacji docelowej uwzględnione w opracowanej analizie BIA przedstawiono w rozdz. 2.7.

2.6. Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej

Oszacowane w rozdziale 2.5.7 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 interferonowymi na rzecz terapii bezinterferonowych (w analizie terapię z zastosowaniem SOF+RBV+PegIFNα traktuje się jako terapię bezinterferonową, gdyż jest wpisana do programu B.71). 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 rokiem 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 27) przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów w programie B.2 w kolejnych latach na podstawie opisanych powyżej założeń.

Tabela 27.
Liczba pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach

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

Oszacowaną liczbę pacjentów leczonych w programie B.2 w roku 2017 odjęto od prognozowanej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo w programach B.2 i B.71 w 2017 roku (14 428 pacjentów). Otrzymano w ten sposób liczbę pacjentów leczonych bezinterferonowo w 2017 roku (12 201 pacjentów). Zgodnie z przyjętym na podstawie analizy danych sprzedażowych założeniem w latach 2018–2019 liczba tych pacjentów nie zmieni się. Całkowitą liczbę pacjentów leczonych w ramach programów B.2

i B.71 (liczebność populacji docelowej) otrzymano, sumując prognozowane liczby pacjentów leczonych w programie B.2 w latach 2018–2019 oraz liczbę pacjentów leczonych bezinterferonowo w latach 2018–2019. Otrzymane wielkości, uwzględniające podział pacjentów z pWZW C na leczonych terapiami interferonowymi oraz bezinterferonowymi, przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej – wariant podstawowy

Parametr	2017	2018	2019
Całkowita liczba pacjentów leczona w ramach PL B.2 i B.71	14 428	13 478	12 933
Liczba pacjentów leczona interferonowo (w programie B.2)	2 226	1 276	732
Liczba pacjentów leczona bezinterferonowo (w programie B.71)	12 201	12 201	12 201

Warianty analizy wrażliwości dla rozpowszechnienia terapii bezinterferonowych w populacji docelowej uwzględnione w opracowanej analizie BIA przedstawiono w rozdz. 2.7.

2.7. Populacja pacjentów leczonych bezinterferonowo

Zgodnie z metodyką opracowanej analizy (patrz rozdz. 1.6) wydatki płatnika publicznego i pacjentów oszacowano przy uwzględnieniu pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo. Założono, że wydatki w populacji pacjentów leczonych interferonowo należą do kategorii kosztów nieróżniących dla scenariusza istniejącego i nowego.

Ze względu na ścisły związek wyników oszacowania wielkości populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii bezinterferonowych w populacji docelowej w zakresie uzyskanych wyników analizy BIA warianty analizy wrażliwości dla tych parametrów zostały rozważone łącznie.

W wariancie minimalnym (wariant A1) liczbę pacjentów leczonych bezinterferonowo z populacji docelowej przyjęto jako równą liczbie pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych za 2016 rok i założono, że w kolejnych latach liczba ta będzie wzrastać według takiego samego trendu jak liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo z populacji docelowej w wariancie podstawowym (patrz rozdz. 2.6). W wariancie tym pominięto pacjentów leczonych interferonowo (co jednak, z uwagi na pominięcie w analizie wydatków płatnika na leczenie tych pacjentów, nie ma wpływu na wyniki analizy). Oszacowania wariantu minimalnego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy – wariant minimalny

Parametr	2018	2019
Populacja docelowa	9 970	9 970
Pacjenci z pWZW C leczeni interferonowo	0	0
Pacjenci z pWZW C leczeni bezinterferonowo	9 970	9 970

W wariancie maksymalnym (wariant A2) liczebność populacji docelowej oszacowano przy założeniu, że w każdym kolejnym roku 2017-2019 liczba pacjentów z populacji docelowej będzie wzrastać. Liczbę pacjentów wyznaczono przy założeniu wzrostu liniowego z wykorzystaniem danych z lat 2012-2016 raportowanych dla programów B.2 i B.71 w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017. W ww. wariancie przyjęto, że wszyscy pacjenci będą leczeni w ramach programu B.71.

Dodatkowo do populacji docelowej w rozważanym wariancie włączono pacjentów nieskutecznie leczonych z wykorzystaniem SOF w latach 2016–2017 (Tabela 24). W obliczeniach:

- w scenariuszu istniejącym pacjentom tym przypisano koszty stanu zdrowia bez SVR – jako pacjentom aktywnie nieleczonym przeciwwirusowo,
- w scenariuszu nowym pacjentów tych włączono do leczenia GLE/PIB równomiernie w ciągu pierwszego roku refundacji preparatu Maviret®.

Oszacowania wariantu maksymalnego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy – wariant maksymalny

Parametr	2018	2019
Populacja docelowa	16 527	18 346
Pacjenci z pWZW C leczeni interferonowo	0	0
Pacjenci z pWZW C leczeni bezinterferonowo	16 527 w tym 140 pacjentów po niepowodzeniu SOF	18 346

Poniżej zestawiono liczbę pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy (Tabela 31).

Tabela 31.
Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy- podsumowanie

Parametr	2018	2019
Analiza podstawowa	12 201	12 201
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny, A2)	16 527	18 346
Analiza wrażliwości (wariant minimalny, A1)	9 970	9 970

2.8. 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 96% wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W poniższych rozdziałach przedstawiono rozpowszechnienie stosowanych schematów

w populacji pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo w scenariuszu istniejącym i nowym.

2.8.1. Scenariusz istniejący

Obecnie w leczeniu pWZW C dostępne są następująca schematy leczenia bezinterferonowego:

- OBV/PTV/r±DSV±RBV,
- GZR/EBR+RBV,
- LDV/SOF±RBV,
- DCV+ASV,
- SOF+RBV±PegIFNα.

Dla pacjentów z genotypem 1a HCV dostępne są trzy schematy: OBV/PTV/r+DSV+RBV, GZR/EBR±RBV oraz LDV/SOF±RBV, przy czym GZR/EBR refundowany jest od maja i dostępne dane sprzedażowe dotyczą jedynie pierwszego miesiąca refundacji tego leku. W związku z powyższym w podstawowych obliczeniach analizy przyjęto rozpowszechnienie GZR/EBR±RBV równe zero. Do oszacowania udziałów OBV/PTV/r±DSV±RBV oraz LDV/SOF±RBV posłużono się danymi sprzedażowymi NFZ z 2016 roku (por. rozdz. 2.5.4). Analiza danych sprzedażowych z okresu styczeń–maj 2017 wskazuje na stabilność omawianego parametru. Dodatkowo zgodnie z zapisami ChPL założono, że pacjenci bez marskości leczeni preparatem Harvoni® stosują go w schemacie LDV/SOF bez RBV, natomiast pacjenci z marskością leczeni preparatem Harvoni® stosują go w schemacie LDV/SOF+RBV [15].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sovaldi® [19] schematem wskazanym w leczeniu pacjentów zakażonych HCV o genotypie 4, 5 i 6 jest SOF+RBV+PegIFNα przez 12 tygodni. Dopuszczone jest także stosowanie SOF wyłącznie w skojarzeniu z RBV (bez PegIFNα) przez 24 tygodnie, jednak takie rozwiązanie zarezerwowane jest dla pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących PegINFα. W związku z powyższym w analizie BIA przyjęto, że aktualnie wszyscy pacjenci, którzy stosują SOF otrzymują go w skojarzeniu z RBV i PegIFN. Jest to podejście konserwatywne, gdyż koszt terapii SOF+RBV+PegIFNα jest niższy od kosztu terapii SOF+RBV.

Pacjenci z genotypem 4 HCV mogą stosować także OBV/PTV/r+RBV oraz GZR/EBR±RBV. Udział terapii OBV/PTV/r+RBV oraz SOF+RBV+PegIFN określono na podstawie danych sprzedażowych poszczególnych preparatów w roku 2016 (por. rozdz. 2.5.4). W analizie podstawowej założono, że GZR/EBR±RBV nie będzie stosowany.

Dla pacjentów z genotypem 3 dostępne są dwa schematy leczenia: SOF+RBV stosowany przez 24 tygodnie oraz SOF+RBV+PegIFN stosowany przez 12 tygodni. W analizie przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci stosują krótszą terapię (SOF+RBV+PegIFN).

Dla pacjentów z genotypem 1b HCV dostępne są następujące schematy leczenia: OBV/PTV/r+DSV, GZR/EBR, LDV/SOF±RBV oraz DCV+ASV. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 42/2017/DGL [18] oraz komunikatem NFZ [41] w sprawie leków stosowanych do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, w przypadku chorych z genotypem 1b HCV od października 2017 roku obowiązywały będą wspólne zakupy leków osobno w obrębie grupy pacjentów bez marskości wątroby i w obrębie grupy pacjentów z marskością wątroby w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)*. W przypadku uwzględnienia wspólnego zakupu u większości (>80%) pacjentów w danej grupie stosowany będzie jeden lek, przypuszczalnie ten, dla którego średni koszt terapii w tej grupie jest najniższy. Jednocześnie dopuszczono możliwość zastosowania u pacjentów, ze względów medycznych, leku zawierającego inną substancję czynną, jednak dotyczy to maksymalnie 20% pacjentów zakażonych genotypem 1b u danego świadczeniodawcy. [18] Na podstawie dostępnych danych trudno przewidzieć, jaki lek zostanie wybrany w wyniku przetargu centralnego. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że w scenariuszu istniejącym udziały leków stosowanych w GT1b będą zgodne z udziałami wyznaczonymi na podstawie danych sprzedażowych z 2016 roku.

W poniższej tabeli (Tabela 32) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii u pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo przyjęte w analizie.

Tabela 32.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych u pacjentów leczonych bezinterferonowo w scenariuszu istniejącym

Genotyp	OBV/PTV/r +DSV+ RBV	OBV/PTV/r+ DSV	OBV/PTV /r+RBV	GZR/EBR	LDV/SOF+R BV	DCV+AS V	SOF+RBV+ PegIFNα	SOF+RBV
1a	48,72%	-	-	0%	51,28%	-	-	-
1b, F0-F3	-	55,73%	-	0%	41,10%	3,17%	-	-
1b, F4	-	55,73%	-	0%	41,10%	3,17%	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	100%
3	-	-	-	-	-	-	100%	-
4	-	-	42,60%	0%	-	-	57,40%	-
5	-	-	-	-	-	-	100%	-
6	-	-	-	-	-	-	100%	-

F0-F3 – bez marskości, F4 – z marskością

2.8.2. Scenariusz nowy

Nie odnaleziono żadnych danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Maviret® w leczeniu pWZW C w Polsce terapiami bezinterferonowymi. W związku z tym dokonano prognozy rozpowszechnienia GLE/PIB na kolejne

miesiące analizy w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Maviret®, wykorzystując poniższe założenia:

- GZR/EBR nie będzie stosowany w populacji docelowej (zgodnie z założeniem dla scenariusza istniejącego),
- w przypadku pacjentów o genotypie 2, 3, 5, 6 HCV GLE/PIB będzie stosowany przez wszystkich pacjentów – obecnie dostępna terapia zawierająca SOF jest mniej skuteczna i droższa,
- w przypadku pacjentów o genotypie 1a i 4 HCV GLE/PIB będzie trzecim ze stosowanych preparatów, dlatego założono, że w obu latach analizy Maviret® będzie zajmować jedną trzecią rynku leków przeciwwirusowych,
- w przypadku pacjentów o genotypie 1b HCV GLE/PIB będzie czwartym ze stosowanych preparatów, dlatego założono, że w obu latach analizy Maviret® będzie zajmować jedną czwartą rynku leków przeciwwirusowych.

W analizie założono, że GLE/PIB zastępować będzie aktualnie stosowane schematy leczenia przeciwwirusowego równomiernie do ich udziałów w 2016 roku. W poniższej tabeli (Tabela 33) zestawiono rozpowszechnienie poszczególnych terapii u pacjentów z populacji docelowej leczonych bezinterferonowo uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 33.
Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych u pacjentów leczonych bezinterferonowo w scenariuszu nowym

Genotyp	Terapia	2018	2019
1a	OBV/PTV/r+DSV+RBV	32,48%	32,48%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	34,19%	34,19%
	GLE/PIB	33,33%	33,33%
1b, bez marskości	OBV/PTV/r+DSV	41,79%	41,79%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	30,83%	30,83%
	DCV+ASV	2,38%	2,38%
	GLE/PIB	25,00%	25,00%
1b, z marskością	OBV/PTV/r+DSV	41,79%	41,79%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	LDV/SOF+RBV	30,83%	30,83%
	DCV+ASV	2,38%	2,38%
	GLE/PIB	25,00%	25,00%
2	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%
3	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%

Genotyp	Terapia	2018	2019
4	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	38,27%	38,27%
	OBV/PTV/r +RBV	28,40%	28,40%
	GZR/EBR	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	33,33%	33,33%
5	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%
6	SOF+RBV	0,00%	0,00%
	SOF+RBV+PegIFN	0,00%	0,00%
	GLE/PIB	100,00%	100,00%

2.8.3. Analiza wrażliwości

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

- w przypadku pacjentów o genotypie 2, 3, 5, 6 GLE/PIB w 2018 roku będzie stosowany przez 50% pacjentów, zaś w 2019 roku przez wszystkich pacjentów (wariant C1),
- w przypadku pacjentów o genotypie 1 i 4 wszyscy pacjenci leczeni będą GLE/PIB (wariant C2),
- udziały leków w scenariuszu istniejącym i nowym określone na podstawie danych z badania EpiTer-2 (szczegółowe wartości zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [12], wariant C3),
- przyjęcie niezerowego udziału GZR/EBR: w przypadku pacjentów o genotypie 1a i 4 założono, że GZR/EBR przejmie jedną trzecią rynku (proporcjonalnie do liczby leków dostępnych w danej grupie chorych) - w konsekwencji udział GLE/PIB u tych pacjentów w scenariuszu nowym wyniesie 25% (GLE/PIB będzie czwartym dostępnym lekiem w rynku); w przypadku pacjentów o genotypie 1b założono, że GZR/EBR przejmie jedną czwartą rynku - w konsekwencji udział GLE/PIB u tych pacjentów w scenariuszu nowym wyniesie 20% (wariant D1),
- w scenariuszu aktualnym oraz istniejącym w przypadku pacjentów o genotypie 1b uwzględniono obowiązywanie zasad centralnego zakupu leków: założono, że u 80% pacjentów z genotypem 1b stosowany będzie GZR/EBR, gdyż terapia z jego zastosowaniem jest najtańsza spośród rozważanych terapii bezinterferonowych (por rozdz. 2.11.1); udziały pozostałych leków wyznaczono proporcjonalnie do ich wartości w wariancie podstawowym (wariant E1)

2.9. 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 wiremii mierzony zazwyczaj w 12 tyg. po zakończeniu leczenia (oznaczany wówczas jako SVR12), silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny. [1] Zgodnie z zapisami programu lekowego B.71 jako sukces zastosowanej terapii w analizie zdefiniowano uzyskanie SVR12.

Skuteczność poszczególnych terapii bezinterferonowych wykorzystano w analizie do oszacowania średniego kosztu stanu zdrowia u pacjentów po zakończeniu tych terapii (szczegółowy opis tych kosztów przedstawiono w rozdziale 2.11.3).

Dane dotyczące efektywności ocenianej interwencji oraz komparatorów zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej. [10] Wyniki analizy klinicznej rozróżniają skuteczność terapii u pacjentów nowo zdiagnozowanych i uprzednio leczonych. W niniejszej analizie nie uwzględniono takiego podziału pacjentów - skuteczność poszczególnych terapii przyjęto jako średnią skuteczność terapii u pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych ważoną udziałami tych pacjentów w populacji docelowej (patrz rozdz. A.2.3).

Poniżej zestawiono odsetki pacjentów, którzy uzyskują SVR12 po zastosowaniu poszczególnych terapii bezinterferonowych uwzględnionych w analizie (Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 34.
Efektywność GLE/PIB – na podstawie wyników analizy klinicznej

Genotyp	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR (%)	
	Bez marskości	Z marskością
1a	99,03%	99,28%
1b	99,03%	99,28%
2	97,92%	98,00%
3	95,92%	95,35%
4	93,48%	100,00%
5	91,67%	100,00%
6	91,67%	100,00%

Tabela 35.
Efektywność pozostałych terapii uwzględnionych w analizie – na podstawie wyników analizy klinicznej

Genotyp	Interwencja	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR (%)	
		Bez marskości	Z marskością
1a	OBV/PTV/r+DSV+RBV	96,10%	94,21%
	GZR/EBR	95,75%	96,15%
	LDV/SOF	94,40%	-
	LDV/SOF+RBV	-	95,24%
1b	OBV/PTV/r+ DSV	98,16%	100%
	GZR/EBR	95,75%	96,15%
	LDV/SOF	94,40%	-
	LDV/SOF+RBV	-	95,24%
	DCV+ASV	85,70%	86,00%
2	SOF+RBV	95,45%	91,15%
3	SOF+RBV+PegIFN	93,89%	87,71%
	SOF+RBV	87,66%	72,35%
4	OBV/PTV/r+RBV	97,37%	95,60%
	GZR/EBR	95,08%	95,08%
	SOF+RBV+PegIFN	100,00%	91,18%
5	SOF+RBV+PegIFN	100,00%	100,00%
	SOF+RBV	-	-
6	SOF+RBV+PegIFN	100,00%	100,00%
	SOF+RBV	-	-

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 kolejnej linii terapii bezinterferonowej w horyzoncie czasowym analizy (uwzględnienie takiej możliwości nie wpłynie na wyniki inkrementalne analizy).

2.10. Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii uwzględnionymi interwencjami przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B.71 i charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych [8, 13–15, 19–21] Szczegółowe wartości dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi schematami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36, Tabela 37).

Tabela 36.
Czas trwania terapii GLE/PIB uwzględniony w analizie

Interwencja	Genotyp, wcześniejsze leczenie	Grupa chorych	Czas leczenia [tygodnie]
GLE/PIB	GT1-2, GT4-6 oraz GT3 uprzednio nieleczeni	Bez marskości (F0-F3)	8
		Wyrównana marskość wątroby (F4)	12
	GT3, uprzednio leczeni	-	16

Tabela 37.
Czas trwania terapii pozostałymi schematami uwzględnionymi w analizie

Interwencja	Genotyp	Poziom zwłóknienia wątroby	Czas trwania leczenia [tygodnie]
OBV/PTV/r+DSV+RBV	1a	Bez marskości (F0-F3)	12
	1a	Wyrównana marskość wątroby (F4)	24
OBV/PTV/r+DSV	1b	Bez marskości (F0-F3)	8[a]
	1b	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12
OBV/PTV/r+RBV	4	Bez marskości (F0-F3)	12
	4	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12
GZR/EBR	1, 4	Bez marskości (F0-F3)	12[b]
	1, 4	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12
LDV/SOF	1	Bez marskości (F0-F3)	8[c]
LDV/SOF+RBV	1	Wyrównana marskość wątroby (F4)	12[d]
DCV+ASV	1b	Bez marskości (F0-F3)	24[e]
	1b	Wyrównana marskość wątroby (F4)	24[e]
SOF+RBV	2	Wszystkie (F0-F4)	12
SOF+RBV	3-6	Wszystkie (F0-F4)	24
SOF+RBV+PegIFNα	3-6	Wszystkie (F0-F4)	12

a) u pacjentów bez marskości wątroby czas leczenia OBV/PTV/r+DSV może wynieść 8 lub 12 tygodni, w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że pacjenci z tej grupy leczeni są przez 8 tygodni,
b) u pacjentów z genotypem 1a i 4, u których począ kowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml, w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia, można rozważyć stosowanie GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni, w analizie konserwatywnie przyjęto, że u wszys kich pacjentów leczenie trwa 12 tygodni,
c) LDV/SOF w GT1 u pacjentów bez marskości może być stosowany przez 8 lub 12 tygodni, w analizie przyjęto konserwatywne założenie, że pacjenci z tej grupy leczeni są przez 8 tygodni,
d) dla pacjentów z marskością wątroby stosujących preparat Harvoni® konserwatywnie uwzględniono w analizie schemat LDV/SOF+RBV stosowany przez 12 tyg., możliwą opcją jest również schemat LDV/SOF bez RBV stosowany przez 24 tygodnie, jednak jest on droższy,
e) przyjęto maksymalny czas trwania leczenia zgodny z programem lekowym.

W przypadku pacjentów z GT1b, bez marskości, wcześniej nieleczonych czas leczenia OBV/PTV/r+DAS oraz LDV/SOF może wynieść 8 lub 12 tygodni. Podobnie w przypadku pacjentów z GT1a, bez marskości, wcześniej nieleczonych stosujących LDV/SOF. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie, że czas leczenia wskazanymi schematami wynosi 8 tygodni. W leczeniu pacjentów z GT3 dostępne są dwa schematy: SOF+RBV stosowany przez 24 tygodnie oraz SOF+RBV+PegIFN stosowany przez 12 tygodni. W analizie przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci stosują krótszą terapię (SOF+RBV+PegIFN). W celu zbadania wpływu przyjętego czasu trwania leczenia tymi schematami na wyniki analizy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

(wariant F) przeprowadzono obliczenia, w których części pacjentów z GT1 leczonych ww. schematami przypisano czas trwania terapii równy 12 tygodni, zaś części pacjentów z GT3 - czasu trwania terapii równy 24 tygodnie. Odpowiednie odsetki pacjentów stosujących terapie 8- i 12-tygodniową w przypadku pacjentów z GT1 oraz 12- i 24-tygodniową w przypadku pacjentów z GT3 zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [12].

Tabela 38.
Czas trwania terapii pozostałymi schematami – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Grupa pacjentów	Stosowany schemat	Odsetek pacjentów leczonych przez:		
		8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
GT1a, bez marskości, wcześniej nieleczeni	OBV/PTV/r+DSV	36,49%	63,51%	-
GT1, bez marskości, wcześniej nieleczeni	LDV/SOF	36,49%	63,51%	-
GT3	SOF+RBV	-	-	33,57%
	SOF+RBV+PegIFN	-	66,43%	-

2.11. Koszty

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

- w czasie trwania terapii przeciwwirusowej pacjentom naliczany jest koszt stosowania leków oraz koszt monitorowania terapii,
- w pierwszym cyklu trwania terapii każdemu pacjentowi rozpoczynającemu leczenie naliczane są średnie koszy leczenia działań niepożądanych,
- w czasie oczekiwania na uzyskanie odpowiedzi SVR12 pacjentom naliczany jest koszt przebywania w stanie zdrowia bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej,
- po ocenie odpowiedzi wirusologicznej pacjentom naliczany jest średni koszt przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia.

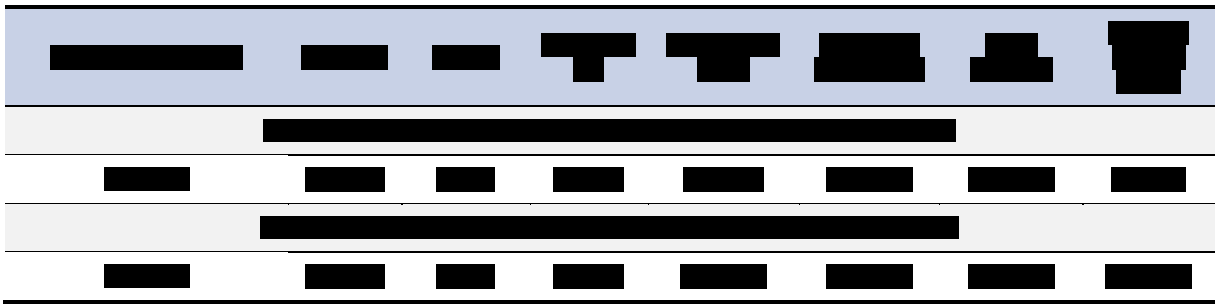
Dodatkowo, ze względu na wyróżnienie w analizie pacjentów bez zwłóknienia wątroby (F0-F3) oraz ze zwłóknieniem wątroby (F4), określono średnie koszty stanów zdrowia w zależności od struktury zwłóknienia.

2.11.1. Koszty leków przeciwwirusowych

Glekaprewir/pibrentaswir

[redacted]

[redacted]



Pozostałe leki uwzględnione w analizie

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione koszty następujących leków:

- LDV/SOF (Harvoni®),
- OBV/PTV/r (Viekirax®),
- DSV (Exviera®),
- GZR/EBR (Zepatier®),
- RBV (rybawiryna),
- DCV (Daklinza®),
- ASV (asunaprewir),
- SOF (Sovaldi®),
- PegIFNα (interferon pegylowany α).

Wszystkie wymienione wyżej leki zostały również uwzględnione w analizie ekonomicznej [12] i stamtąd zaczerpnięto ich koszty (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
GLE/PIB	3 tabl. / doba	[redacted]	[redacted]	-
GZR/EBR	1 tabl. / doba	1 949,96 zł	12 022,71 zł	
LDV/SOF	1 tabl. / doba	3 452,30 zł	18 427,50 zł	-
OBV/PTV/r	2 tabl. / doba	2 987,50 zł	14 103,91 zł	-
DSV	2 tabl. / doba	262,50 zł	1 226,43 zł	-

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy		Uwagi
		Z RSS	Bez RSS	
RBV	1097 mg / doba[a]	447,38 zł		w skojarzeniu z LDV/SOF
	-	0,00 zł		w skojarzeniu z OBV/PTV/r, uwzględniony w koszcie OBV/PTV/r
SOF		3 493,12 zł	16 443,00 zł	
DCV	1 tabl. / doba	1 905,47 zł	11 888,29 zł	-
ASV	-	0,54 zł	0,00 zł	
PegIFN-α2a	180 µg / tydz.	711,48 zł	850,50 zł	-

2.11.2. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono działania niepożądane takie same jak w przypadku analizy ekonomicznej, tj.: anemię, depresję, neutropenię, trombocytopenię oraz wysypkę. Szczegółową wycenę leczenia uwzględnionych działań przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie

Działanie niepożądane	Koszt leczenia (jednorazowy na pacjenta ze zdarzeniem)	
	NFZ	NFZ+pacjent
Neutropenia	0 zł	0 zł
Trombocytopenia	0 zł	0 zł
Wysypka	36 zł	38 zł
Anemia	645 zł	645 zł
Depresja	0 zł	0 zł

W celu wyznaczenia kosztu związanego z leczeniem działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii przeciwwirusowej wykorzystano dane o częstości występowania uwzględnionych działań niepożądanych w trakcie stosowania tych terapii. Wartości te zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii

Schemat	Neutropenia	Trombocytopenia	Wysypka	Anemia	Depresja
GLE/PIB	0,0%	0,0%	3,6%	2,4%	0,0%
OBV/PTV/r+DSV+RBV	0,2%	0,0%	11,2%	7,6%	3,0%
GZR/EBR	0,0%	0,0%	3,7%	0,9%	0,0%
LDV/SOF	0,0%	0,0%	2,6%	0,7%	0,0%
LDV/SOF+RBV	0,0%	0,0%	9,5%	10,4%	11,1%
OBV/PTV/r+DSV	0,0%	0,0%	1,9%	0,4%	0,0%
DCV+ASV	0,7%	4,0%	3,8%	0,0%	3,1%
SOF+RBV	0,0%	0,4%	8,5%	11,2%	6,2%
SOF+RBV+PegIFN	17,8%	4,5%	18,3%	23,1%	9,5%
OBV/PTV/r+RBV	0,0%	0,0%	0,0%	15,0%	0,0%

Finalnie na podstawie powyższych danych (Tabela 41 oraz Tabela 42) 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 43.
Średnie koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Średni koszt leczenia działań niepożądanych (jednorazowy na pacjenta leczonego danym schematem)	
	NFZ	NFZ+pacjent
GLE/PIB	16,59 zł	16,67 zł
OBV/PTV/r+DSV+RBV	52,72 zł	52,97 zł
GZR/EBR	7,21 zł	7,29 zł
LDV/SOF	5,71 zł	5,77 zł
LDV/SOF+RBV	70,30 zł	70,51 zł
OBV/PTV/r+DSV	2,98 zł	3,03 zł
DCV+ASV	1,37 zł	1,45 zł
SOF+RBV	75,40 zł	75,59 zł
SOF+RBV+PegIFN	155,60 zł	156,00 zł
OBV/PTV/r+RBV	96,80 zł	96,80 zł

2.11.3. Koszty stanów zdrowia

Dane wykorzystane do określenia kosztów stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej (SVR/bez SVR) oraz stopnia zwłóknienia wątroby zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [12]. W analizie ekonomicznej rozważono trzy zestawy danych w tym zakresie, stąd również w analizie BIA uwzględniono wariant podstawowy (oparty na wynikach badania Kaczor 2012 [42]) oraz dwa warianty analizy wrażliwości dla analizowanego parametru. 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 44.
Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Marskość wątroby	Odpowiedź SVR	Analiza podstawowa (Kaczor 2012)		Analiza wrażliwości (Orlewska, wariant G1)		Analiza wrażliwości (Simon, wariant G2)	
		NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
F0-F3	SVR	411 zł	576 zł	1 233 zł	1 233 zł	242 zł	242 zł
	bez SVR	1 992 zł	2 776 zł	5 489 zł	5 489 zł	1 048 zł	1 048 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. rozdz. 2.9) oraz przyjętych kosztów stanów zdrowia (Tabela 44) 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*.

2.11.4. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że kwalifikacja do programu, monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków w trakcie stosowania schematów leczenia pWZW C uwzględnionych w analizie rozliczanie jest w ramach ryczałtu na diagnostykę w programach lekowych B.2 i B.71.

Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę dla rozważanych terapii zaczerpnięto z Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. [22] Roczny koszt monitorowania terapii, w ramach której stosowany jest interferon (SOF+RBV+PegINFα), wynosi 3 731,52 zł, natomiast dla pozostałych terapii– 1 514,24 zł (Tabela 45). W analizie przyjęto, iż diagnostyka i monitorowanie terapii GLE/PIB będzie wyceniona tak samo jak dla terapii w całości finansowanych w ramach programu B.71.

Tabela 45.
Koszt diagnostyki i monitorowania 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
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	3 731,52	1	3 731,52

Koszt diagnostyki rozliczany jest jednorazowo w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty ryczałtu rocznego (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). W przypadku, gdy u pacjenta zastosowano leczenie zgodnie z opisem programu krótsze niż rok, art. 12- lub 24-tygodniowe, świadczenie ryczałtu 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 ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). [22] Terapie w rozważnym programie lekowym trwają krócej niż rok, dlatego po wykonaniu pełnego kursu leczenia należy rozliczyć pełną kwotę ryczałtu. Założono, że ryczałt za diagnostykę rozliczany jest w częściach wykonanych co 4 tygodnie, 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 46)

Tabela 46.
Koszt diagnostyki na cykl terapii uwzględniony w analizie

Długość schematu	Koszt diagnostyki na cykl terapii	
	Terapia bezinterferonowa	Terapia interferonowa
12 tygodnie	505 zł	1 244 zł
24 tygodnie	252 zł	622 zł

2.12. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
  - wariant A: liczebność populacji pacjentów z pWZW C w Polsce,
  - wariant B: rozkład poziomu włóknienia wątroby,
- wariant C: rozpowszechnienie GLE/PIB w populacji docelowej,
- wariant D: rozpowszechnienie GZR/EBR w populacji docelowej,

- wariant E: rozpowszechnienie leków w GT1b,
- wariant F: czas trwania terapii pozostałymi schematami,
- wariant G: koszty stanów zdrowia.

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

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

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania GLE/PIB w leczeniu pWZW C. W scenariuszu nowym przyjęto, że GLE/PIB refundowany będzie w leczeniu pWZW C począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

[redacted]

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w danym roku w scenariuszu istniejącym wynosi 13 487 osób w roku 2018 oraz 12 933 w roku 2019. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje GLE/PIB. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2019 – scenariusz istniejący

Parametr	2018	2019
Liczebność populacji docelowej	13 478	12 933
Liczba pacjentów z pWZW C leczonych interferonowo	1 276	732
Liczba pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo, w tym	12 201	12 201
Liczba pacjentów leczonych GLE/PIB	0	0
Liczba pacjentów leczonych pozostałymi schematami	12 201	12 201

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w danym roku w scenariuszu nowym wynosi 13 487osób w roku 2018 oraz 12 933 osób w roku 2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie GLE/PIB wynosi 3 772 pacjentów w latach 2018 oraz 2019. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania GLE/PIB przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2019 – scenariusz nowy

Parametr	2018	2019
Liczebność populacji docelowej	13 478	12 933
Liczba pacjentów z pWZW C leczonych interferonowo	1 276	732
Liczba pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo, w tym	12 201	12 201
Liczba pacjentów leczonych GLE/PIB	3 772	3 772
Liczba pacjentów leczonych pozostałymi schematami	8 430	8 430

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]

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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[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]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.5. Podsumowanie

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

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Maviret® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie leku Maviret® nie generuje kosztów (Maviret® 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 Maviret® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię pWZW C. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pWZW C będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Maviret®.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Maviret® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. W szczególności dotyczy to pacjentów z HCV o genotypie 2, 3, 5 i 6. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie leku Maviret® w populacji z pWZW C.

Tabela 63.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Maviret® 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 programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	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.

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 13 478 osób w roku 2018 oraz 12 933 osób w roku 2019. W scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie otrzymuje GLE/PIB.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 13 478 osób w roku 2018 oraz 12 933 osób w roku 2019. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących GLE//PIB wynosi 3 772 pacjentów w 2018 roku oraz 3 772 osób w 2019 roku.

Wydatki inkrementalne

[redacted]

[redacted].

Scenariusz istniejący

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Scenariusz nowy

[redacted]

6. WNIOSKI

[redacted]

7. OGRANICZENIA

- W analizie nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia reterapii w horyzoncie czasowym analizy BIA, tj. pacjent może być leczony tylko jeden raz w okresie objętym analizą. Skuteczność ocenianej interwencji jest porównywalna ze skutecznością interwencji już stosowanych, a co za tym idzie, liczba pacjentów uzyskujących SVR12 w scenariuszu istniejącym i nowym jest porównywalna. Skuteczność terapii bezinterferonowych jest bardzo wysoka, zatem podjęcie ponownej terapii przeciwwirusowej jest wymagane u niewielkiej liczby chorych uprzednio leczonych. Wobec tego brak uwzględnienia stosowania kolejnych linii terapii bezinterferonowych będzie miało marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy BIA.
- W analizie nie uwzględniono kosztów stosowania terapii interferonowych. Zgodnie z odnalezionymi danymi z każdym rokiem w Polsce maleje liczba pacjentów leczonych terapiami interferonowymi na rzecz terapii bezinterferonowych, a koszt stosowania terapii interferonowych w porównaniu do terapii bezinterferonowych jest niewielki. Biorąc pod uwagę to, że obecnie dla wszystkich pacjentów z populacji docelowej dostępna jest co najmniej jedna terapia bezinterferonowa, założono ponadto, że w scenariuszu istniejącym i nowym tyle samo pacjentów będzie leczonych terapiami interferonowymi. Tym samym wydatki płatnika ponoszone na terapię interferonową nie różnicują scenariuszy analizy.
- 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.
- Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia GLE/PIB w przypadku podjęcia decyzji o refundacji tego leku (w scenariuszu nowym) przyjęto założenie, że rozpowszechnienie tego leku będzie takie samo w obu latach analizy, tj. lek będzie stosowany przez wszystkich pacjentów o genotypie 2, 3, 5, 6 HCV oraz – odpowiednio – przez jedną trzecią i jedną czwartą pacjentów z populacji docelowej leczonych terapiami bezinterferonowymi w genotypie 1a i 4 HCV oraz 1b HCV. Niepewność przyjętych założeń sprawdzono w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.
- Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA w zakresie ich oceny są także ograniczeniami niniejszej analizy.

8. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Maviret® (GLE/PIB) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFNα+RBV±SOF lub SOF+RBV.

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 przypadków 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 o zbyt niskiej wykrywalności WZW C w Polsce , obserwowana w ostatnim roku tendencja wydaje się pożądana, gdyż najpewniej nie wynika ze wzrostu liczby zachorowań na WZW C, a właśnie poprawy w zakresie diagnostyki analizowanej jednostki chorobowej. Osoby z niewykrytym zakażeniem nie są poddane odpowiedniej terapii przeciwwirusowej i stanową 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). Przypuszczalnie w kolejnych latach liczba nowych rozpoznań WZW C będzie nadal rosnąć, 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. [7] Dane te posłużyły do wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów z pWZW C kwalifikującej się do leczenia przeciwwirusowego w latach 2018–2019. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusze minimalny i maksymalny dla liczby pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo.

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono danych jednoznacznie wskazujących, jak będzie się kształtowało rozpowszechnienie GLE/PIB w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. W analizie założono, że leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) są już dobrze znane i wprowadzenie kolejnego leku z tej grupy spowoduje, że od razu przejmie on część udziałów w rynku. Założono, że GLE/PIB zastępować będzie aktualnie dostępne schematy leczenia przeciwwirusowego równomiernie do ich udziałów w 2016 roku.

W analizie nie uwzględniono możliwości zastosowania przez pacjentów w przypadku niepowodzenia dotychczasowej terapii przeciwwirusowej kolejnej linii leczenia. Wynika to art. 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 SVR12. 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. [43] Jednym z działań mogących zmniejszyć ryzyko rozprzestrzeniania się pWZW C w Polsce może być poszerzanie spektrum terapeutycznego dla pacjentów o nowe terapie bezinterferonowe. Szczególnie istotną korzyść z finansowania GLE/PIB odnieśliby pacjenci o GT2, 3, 5 i 6, dla których obecnie dostępne są jedynie schematy zawierające SOF. Zwiększanie konkurencyjności w leczeniu pWZW C skutkować powinno w przyszłości możliwością obniżenia kosztów samej terapii.

9. BIBLIOGRAFIA

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Maviret w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulitng 2017.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87). http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/87/.
3. 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html (9.9.2016)c).
4. 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52014ii,6041.html (9.9.2016)d).
5. 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html (9.9.2016)e).
6. 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html (4.4.2017)f).
7. 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.
8. Maviret - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf.
9. 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)i).
10. [redacted] Analiza kliniczna. Maviret w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulitng 2017.
11. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, i in. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2017;k; 2:47–55.
12. [redacted] Analiza ekonomiczna. Maviret® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV. HTA Consulitng 2017.
13. 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)m).
14. 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)n).
15. 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)o).
16. Flisiak R. Przedstawienie danych z badania EpiTer. *Przedstawienie danych z badania EpiTer.*. *Nowe perspektywy w leczeniu HCV*; czerwca 2017; p; Warszawa. .
17. IKAR pro. http://www.ikarpro.pl/ (7.7.2016)q).
18. Zarządzenie Nr 42/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 czerwca 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-422017dgl,6582.html.
19. 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)s).
20. 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)t).

21. Zepatier - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
22. 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-532017dgl,6591.html.
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388 (1.1.2015)w).
24. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ (3.3.2017)x).
25. 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.
26. Stan sanitarny kraju. Główny Inspektoriat Sanitarny. http://gis.gov.pl/ (9.9.2016)z).
27. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;aa; 23(12):1213–1217.
28. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anty-HCV wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012;ab; 66(4):575–580.
29. 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.
30. 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)ad).
31. Przegląd Epidemiologiczny. Kwartalnik Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/ (3.3.2017)ae).
32. Piaskowska J. Wirusowe zapalenie wątroby. Sytuacja epidemiologiczna.
33. Parda N, Rosińska M, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2013. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2015;ag; 69(2):257–261, 375–378.
34. WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. http://gastrologia.mp.pl/aktualnosci/107828,wzw-typu-c-juz-niedlugo-wyleczalne-w-100.
35. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, i in. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016.
36. Wysocki M, Zieliński A, Gierczyński R. „Zapobieganie zakażeniom HCV" jako przykład zintegrowanych działań w zdrowiu publicznym na rzecz ograniczenia zakażeń krwiopochodnych w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny.
37. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011;ak; (65):15–20.
38. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_edukacyjna (9.9.2012)al).
39. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow (9.9.2012)am).
40. 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)an).
41. Komunikat w sprawie leków stosowanych do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-w-sprawie-lekow-stosowanych-do-leczenia-przewleklego-wirusowego-zapalenia-watroby-typu-c,7029.html (9.9.2017)ao).
42. 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; ap; Berlin, Germany. .
43. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf.
44. 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;ar; 31 Suppl 2:1–3.
45. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013;as; 67(1):11–16, 99–103.

46. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, i in. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimrntal HEPATOLOGY*. 2016;at; 2(4):144–148.
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 wieloośrodkowe. *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. Juszczyk 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. 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;bc; 28(9):1008–1013.
56. Kołakowska-Rządzka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavarin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008;bd; 48(4 (suppl)):878A.
57. 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; be; Berlin, Germany. .
58. 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;bf; 14(12):1815–1825.
59. 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;bg; 64:65–73.
60. 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;bh;.
61. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, i in. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Advances in Medical Sciences*. 2017;bi; 62(2):387–392.
62. Władysiuk M, Miazga P, Bebrysz M, i in. Hepatitis C. Real world effectiveness of HCV treatment in Poland. ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria.
63. Flisiak R, Mazur W, Wróblewski J, i in. Real-World Evidence of the Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C – An Observational Study in Poland (Interim Report). *Real-World Evidence of the Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C – An Observational Study in Poland (Interim Report)*. *XIX Conference of the Polish Association for the Study of the Liver*; 1 czerwiec 2017; bk; Mikołajki. .
64. Berkan-Kawińska A, Piekarska A, Koślińska-Berkan E, i in. Epidemiology of hepatitis C virus infections in Łódzkie voivodeship. *Przeglad Epidemiologiczny*. 2016;bl; 70(4):539–548.
65. Domagalski K, Pawlowska M, Tretyn A, i in. Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepatitis Monthly*. 2013;bm; 13(11):
66. Kłujszo E, Parcheta P, Zarębska-Michaluk D, i in. Dermatologic adverse events of protease inhibitor-based combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Dermatological Case Reports*. 2014;bn; 8(4):95–102.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1. Leki przeciw HCV 13
Tabela 2. Leki stosowane w leczeniu pWZW C w ramach obowiązującego programu lekowego dla terapii bezinterferonowych 14
Tabela 3. Aktualna liczebność populacji docelowej 15
Tabela 4. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana 15
Tabela 5. Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą 16
Tabela 6. Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej 16
Tabela 7. Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret® w poszczególnych grupach pacjentów 17
Tabela 8. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie 21
Tabela 9. Liczba zgłoszonych przypadków WZW C w Polsce w poszczególnych latach 25
Tabela 10. Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z pWZW C na podstawie danych epidemiologicznych 27
Tabela 11. Dane dotyczące chorobowości WZW C w Polsce 28
Tabela 12. Dane z Uchwał NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programach lekowych B.2 i B.71 29
Tabela 13. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C w 2016 roku 30
Tabela 14. Oszacowania liczby pacjentów z pWZW C leczonych bezinterferonowo na podstawie wartości kontraktów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku (dane z 21.08.2017) 31
Tabela 15. Charakterystyka leków refundowanych w ramach programu B.71. 32
Tabela 16. Liczba sprzedanych opakowań analizowanych leków 33
Tabela 17. Czas trwania leczenia poszczególnymi substancjami uwzględnionymi w obliczeniach 33
Tabela 18. Rozkład na genotypy HCV na podstawie publikacji EpiTer-2 [16] uwzględniony w obliczeniach 34
Tabela 19. Rozkład na stopnie zwłóknienia wątroby na podstawie publikacji EpiTer-2 [16] uwzględniony w obliczeniach 34
Tabela 20. Rozkład ze względu na pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych uwzględniony w obliczeniach 34
Tabela 21. Oszacowane rozpowszechnienie uwzględnionych w analizie produktów leczniczych stosowanych u pacjentów leczonych bezinterferonowo na podstawie danych sprzedażowych z 2016 roku 35
Tabela 22. 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 36
Tabela 23. Liczba osób w wieku powyżej 18 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programów lekowych B.2 i B.71 w latach 2012-2016 37
Tabela 24. Liczba pacjentów o genotypach 2, 3, 5, 6 HCV, u których w latach 2016–2017 terapie z zastosowaniem schematu zawierającego SOF były nieskuteczne 38
Tabela 25. Oszacowania liczby chorych z pWZW C leczonych przeciwwirusowo na podstawie uwzględnionych źródeł danych 38
Tabela 26. Wyniki oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach – wariant podstawowy 40
Tabela 27. Liczba pacjentów leczonych w programie B.2 w kolejnych latach 40
Tabela 28. Rozpowszechnienie terapii bezinterferonowych w populacji docelowej – wariant podstawowy 41
Tabela 29. Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy – wariant minimalny 41

Tabela 30. Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy – wariant maksymalny 42
Tabela 31. Liczba pacjentów leczonych bezinterferonowo w kolejnych latach analizy- podsumowanie 42
Tabela 32. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych u pacjentów leczonych bezinterferonowo w scenariuszu istniejącym 44
Tabela 33. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych u pacjentów leczonych bezinterferonowo w scenariuszu nowym 45
Tabela 34. Efektywność GLE/PIB – na podstawie wyników analizy klinicznej 47
Tabela 35. Efektywność pozostałych terapii uwzględnionych w analizie – na podstawie wyników analizy klinicznej 48
Tabela 36. Czas trwania terapii GLE/PIB uwzględniony w analizie 49
Tabela 37. Czas trwania terapii pozostałymi schematami uwzględnionymi w analizie 49
Tabela 38. Czas trwania terapii pozostałymi schematami – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości 50
[redacted] 51
Tabela 40. Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie 51
Tabela 41. Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie 52
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych w zależności od zastosowanej terapii 53
Tabela 43. Średnie koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie 53
Tabela 44. Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie 54
Tabela 45. Koszt diagnostyki i monitorowania terapii 55
Tabela 46. Koszt diagnostyki na cykl terapii uwzględniony w analizie 55
Tabela 47. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2019 – scenariusz istniejący 57
Tabela 48. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018-2019 – scenariusz nowy 58
[redacted] 58
[redacted] 59
[redacted] 59
[redacted] 60
[redacted] 60
[redacted] 61
[redacted] 61
[redacted] 62
[redacted] 63
[redacted] 63
[redacted] 64
[redacted] 64
[redacted] 65
[redacted] 65
Tabela 63. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leku Maviret® ze środków publicznych 66
Tabela 64. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet 80
Tabela 65. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości 82

[redacted] 83
[redacted] 84
[redacted] 85
[redacted] 86
Tabela 70. Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej 87
Tabela 71. Struktura genotypów HCV – dane w analizie BIA 88
Tabela 72. Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów 89
Tabela 73. Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane uwzględnione w analizie 90
Tabela 74. Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW C– dane z polskich badań i rejestrów 91
Tabela 75. Struktura pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie / brak leczenia – dane uwzględnione w analizie 91

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

Tabela 64.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
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.	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, 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. 1.3.4
• 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 wyn ku których uzyskano oszacowania (…) oraz prognozy (…)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (…) oraz prognozy (…) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3

Wymaganie		Rozdział
§ 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:	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3
§ 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. 1.5
§ 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:		
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		Rozdz. 9

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegać 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 65.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2018	2019	
Liczebność populacji pacjentów z pWZW C w Polsce	Wariant A0	Na podstawie danych raportowanych w analizie weryf kacyjnej do zlecenia 26/2017		Rozdział 2.6
	Wariant A1	Na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 26/2017 przy założeniu braku pacjentów leczonych INF oraz przy uwzględnieniu pacjentów nieskutecznie leczonych SOF przed 2018 rokiem		
	Wariant A2	Na podstawie danych sprzedażowych		
Rozkład poziomu włóknienia wątroby	Wariant B0	EpiTer-2		Rozdział A.2.2
	Wariant B1	Pierucuka 2016		
Rozpowszechnienie GLE/PIB	Wariant C0	Rozpowszechnienie GLE/PIB w zależności od genotypu		Rozdział 2.8.3
	Wariant C1	Rozpowszechnienie GLE/PIB w GT 2, 3, 5, 6: 50% w 2018 roku 100% w 2019 roku		
	Wariant C2	Rozpowszechnienie GLE/PIB w GT1 i 4: 100%		
	Wariant C3	Rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym na podstawie danych z badania EpiTer-2		
Rozpowszechnienie GZR/EBR	Wariant D0	Brak uwzględnienia GZR/EBR w obliczeniach		
	Wariant D1	Uwzględnienie GZR/EBR w obliczeniach		
Rozpowszechnienie leków w GT1b	Wariant E0	Udział leków w GT1b zgodnie z aktualnymi udziałami		
	Wariant E1	Uwzględnienie w GT1b przetargu centralnego na leki		
Czas trwania terapii	Wariant F0	Najkrótsze możliwe czasy trwania terapii z zastosowaniem komparatorów		Rozdział 2.10
	Wariant F1	Uwzględnienie czasów trwania terapii zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej		
Koszty stanów zdrowia	Wariant G0	Wartości przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (szczegółowe wartości znajdują się w tabeli Tabela 44), opis przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej		
	Wariant G1			
	Wariant G2			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 [12].

A.2.1. Genotyp wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [44]. 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 i rejestrów.

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 [45], EpiTer-1 [46]) raportowano pełną sześciostopniową skalę. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniżej tabeli (Tabela 70).

Tabela 70.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

Publikacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) [a]					
		1	2	3	4	5	6
Berak 2007 [47]	237	89%[b]	11%		-	n/a	n/a
Brojer 2000 [48]	286	83%	0%	16%	1%	n/a	n/a

Publikacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) [a]					
		1	2	3	4	5	6
Brojer 2008 [49]	74	74%	0%	21%	5%	n/a	n/a
Juszczyk 2005 [50]	466	87%		13%		n/a	n/a
Łapiński 2009 [51]	673	67%	0	26%	6%	n/a	n/a
Stańczak 1999 [52]	1385	93%	1%	3%	3%	n/a	n/a
Tyczyno 2007 [53]	358	81%	0%	15%	4%	n/a	n/a
Panasiuk 2013 [45]	-[c, d]	87%	0,00%	9%	5%	0%	<1%
Gowin 2015 [54]	1 159	86%	0%	10%	4%	n/a	n/a
EpiTer-1 [46]	9 800	85%	<1%	11%	3%	<1%	<1%
EpiTer-2 [16]	2 892	90%	<1%	7%	3%	n/a	n/a

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,
d) ogółem w badaniu 14 651 osób w okresie 2003-2012; w tabeli dane od chorych włączonych w latach 2011-2012 (dokłada liczba nieznana).

Jak wskazują dane z odnalezionych badań, najczęściej występującym w Polsce jest genotyp 1 wirusa. Z kolei genotypu 2, 5 oraz 6 występują bardzo rzadko i dotyczą pojedynczych przypadków. Szczegółowe wyniki badania Panasiuk 2013 (dostępne w publikacji), gdzie analizą objęto pacjentów włączanych w latach 2003-2012 wskazują, że struktura pacjentów w tym okresie nieznacznie się zmieniała. Z tego względu w niniejszej analizie zdecydowano się na wykorzystanie danych uzyskanych w ramach rejestrów EpiTer, jako najnowszych spośród dostępnych. Ponadto za ich wykorzystaniem przemawia fakt, że dotyczą osób włączonych bezpośrednio do programu lekowego.

Na potrzeby analizy konieczne było obliczenie u jakiego odsetka pacjentów wśród chorych zakażonych GT1 występuje podtyp 1a oraz 1b. Dane te przyjęto bezpośrednio z danych z rejestru EpiTer-2. W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 71.
Struktura genotypów HCV – dane w analizie BIA

Publikacja	Rozpowszechnienie genotypu						
	1a	1b	2	3	4	5	6
EpiTer-1, EpiTer-2	2,17%	87,61%	0,11%	7,18%	2,91%	0,01%	0,03%

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej (patrz. rozdz. 2.5.4) oraz obliczeniach analizy wykorzystano wartości z badania EpiTer-2, jako najbardziej aktualne.

A.2.2. Poziom zwłóknienia wątroby

Stopień zwłóknienia wątroby ocenia się zazwyczaj w specjalnie opracowanej 5-punktowej skali, gdzie brak włóknienia 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 37). 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 (±RBV),
- koszty stanów zdrowia pacjentów.

Podział pacjentów z populacji docelowej ze względu na poziom zaawansowania zwłóknienia wątroby przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych i rejestrów odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [12]. 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 72)

Tabela 72.
Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Poziom zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Chorzy nowozdiagnozowani						
Pierucka 2016 [55]	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia interferonowa						
Juszczyk 2005 [50]	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołakowska-Rzadzka 2008 [56]	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kaczor 2012 [57]	694	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielewicz 2015 [58]	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 [59]	198	7,1%	43,9%	25,8%	13,1%	10,1%
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia bezinterferonowa						
AMBER [60]	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
HARVEST [61]	83	1,2%	12,0%	18,1%	16,9%	51,8%
Władysiuk 2016 [62]	477	0,0%	8,2%	17,4%	23,1%	51,4%
PMOS [63]	394	26,3%		23,7%	9,0%	41,0%
EpiTer-2 [16][c]	1 194	1,0%	18,0%	15,0%	18,0%	48,0%
	1 928	0,5%	23,2%	15,5%	18,0%	42,7%
	2 892	n/a	n/a	n/a	n/a	43,4%

a) terapia dwulekowa (IFN+RBV); b) terapia trójlekowa z boceprewirem; c) dostępne dane w 3 publikacjach do badania, w kolejnych włączano informację o kolejnych pacjentach którzy rozpoczęli leczenie

W obliczeniach analizy, zgodnie z wyborem danych w analizie ekonomicznej, wykorzystano dane z badania EpiTer-2, w którym stosowano terapię bezinterferonową.

Włączanie do leczenia w poprzednich latach w pierwszej kolejności pacjentów z marskością wątroby prawdopodobnie spowoduje spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie w długim okresie możliwe jest, że populacja docelowa będzie zbliżać się w swojej charakterystyce do osób obecnie nowozdiagnozowanych. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem alternatywnych danych z pracy Pierucuka 2016. Odsetek raportowany w publikacji Pierucka 2016 dotyczy osób nowozdiagnozowanych, należy jednak zaznaczyć, że terapie bezinterferonowe dostępne są dla pacjentów już od połowy 2015 roku i w długiej perspektywie prawdopodobny jest spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie i populacja docelowa będzie w swojej charakterystyce zbliżona do osób nowozdiagnozowanych.

W poniższej tabeli zestawiono wartości wykorzystane w obliczeniach analizy (Tabela 73).

Tabela 73.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Scenariusz podstawowy	0,5%	23,2%	15,5%	18,0%	42,7%
Analiza wrażliwości (wariant B1)	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%

A.2.3. Pacjenci wcześniej leczeni i nowo zdiagnozowani

Parametr określający podział pacjentów ze względu na pacjentów nowo zdiagnozowanych (TN, *ang. treatment naive*) i pacjentów wcześniej leczonych (TE, *ang. treatment experienced*) wykorzystano w analizie do:

- uśrednienia wyników dotyczących skuteczności terapii bezinterferonowych zaczerpniętych z analizy klinicznej (w przeprowadzonej analizie klinicznej skuteczność terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz uwzględnionych komparatorów określono z podziałem na populację pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych),
- określenia udziału pacjentów leczonych OBV/PTV/r+DSV w GT1b przez 8 tygodni (taką długość leczenia dopuszcza się tylko u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby [13]),
- określenia udziału pacjentów leczonych LDV/SOF w GT1 przez 8 tygodni (taką długość leczenia dopuszcza się tylko u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby [15])

Podział pacjentów z populacji docelowej ze względu na wcześniejsze leczenie / brak wcześniejszego leczenia przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych i rejestrów odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [12]. Zestawienie odnalezionych danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 74.
Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW C– dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Wcześniej leczeni	
		Liczba	Odsetek
Chorzy leczeni IFN+RBV			
Berkan-Kawińska 2016 [64]	555	126	22,7%
Domagalski 2013 [65]	298	124	41,6%
Juszczyk 2005 [50]	466	128	27,5%
Kaczor 2012 [57]	813	227	27,9%
Chorzy leczeni TEL/BOC+IFN+RBV			
Kozielewicz 2015 [58]]	62	43	69,4%
Kłujszo 2014 [66]	109	91	83,5%
Chorzy leczeni terapiami bezinterferonowymi			
HARVEST [61]	86	48	55,8%
Władysiuk 2016 [62]	477	244	51,2%
EpiTer-2 [16]	b.d.	b.d.	58,0%

W obliczeniach analizy, zgodnie z wyborem danych w analizie ekonomicznej, wykorzystano dane z badania EpiTer-2 jako najnowszego z dostępnych. Wartości wykorzystane w obliczeniach zestawiono poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Struktura pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie / brak leczenia – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów wcześniej leczonych wśród pacjentów z WZW C leczonych bezinterferonowo	58,00%

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania EpiTer-2 pacjenci wcześniej leczeni to tacy, którzy stosowali terapie interferonowe. Dlatego w analizie nie uwzględniono możliwości leczenia pacjentów, u których nieskuteczna była terapia bezinterferonowa.