

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 2.00



VOSEVI W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C, ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6 PO NIEPOWODZENIU TERAPII NS5A



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: 12 lutego 2020

W dniu 9 października 2020 roku analiza została uzupełniona w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
Ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Stan aktualny	9
1.3. Interwencja oceniana	11
1.4. Założenia analizy	12
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	15
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	15
2.2. Forma analizy.....	16
2.3. Perspektywa analizy	16
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	16
2.5. Populacja docelowa	16
2.6. Udziały terapii przeciwwirusowych.....	21
2.7. Skuteczność leczenia w populacji docelowej	22
2.8. Koszty.....	22
2.9. Kwalifikacja do grupy limitowej	25
2.10. Analiza wrażliwości	25
3. WYNIKI ANALIZY	27
3.1. Populacja docelowa	27
■ [REDAKOWANA].....	28
■ [REDAKOWANA].....	28
■ [REDAKOWANA].....	29
■ [REDAKOWANA].....	29
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	30
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	30
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	30
5. PODSUMOWANIE	32
6. WNIOSKI	33
7. OGRANICZENIA.....	34

8. DYSKUSJA	35
9. BIBLIOGRAFIA	37
10. SPIS ELEMENTÓW	39
10.1. Spis tabel	39
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	41
ANEKS A.....	43
A.1. Analiza wrażliwości	43
■ [REDAKCYJNA CZARNA KREWKA]	45
A.3. Dane z rejestru EpiTer-2.....	47
A.4. Informacje o ekspertach, których opinie zostały wykorzystane w analizie [4]	49

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct Acting Antiviral</i>)
DGL NFZ	Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFN / IFN	Interferon pegylowany / interferon
[REDACTED]	[REDACTED]
SOF/VEL	Sofosbuwir / welpataswir
SOF/VEL/VOX	Sofosbuwir / welpataswir / woksylaprewir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
WZW C	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX, preparat Vosevi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6 po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. W analizie założono, że SOF/VEL/VOX będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.71. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni genotypem HCV od 1 do 6 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Terapia SOF/VEL/VOX w populacji docelowej analizy trwa 12 tygodni.

Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie danych dotyczących liczby nowych chorych z przewlekłym WZW C w Polsce, którzy będą objęci leczeniem w latach 2021-2022 (wszystkie refundowane obecnie leki należą do grupy leków NS5A) oraz skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Nowi pacjenci, u których nie uda się uzyskać wyleczenia będą wymagać ponownej terapii, a tym samym należą do populacji docelowej analizy. Liczbę wszystkich nowych pacjentów, którzy będą leczeni NS5A obliczono na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych NFZ. Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w tej grupie określono na podstawie wyników z rejestru EpiTer-2.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia w populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, tj. brak finansowania SOF/VEL/VOX ze środków publicznych,
- nowy, w którym przyjęto, że SOF/VEL/VOX będzie finansowany ze środków publicznych w ramach obowiązującego programu lekowego B.71.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują terapię SOF/VEL (preparat Epclusa) w skojarzeniu z rybawiryną stosowaną przez 24 tygodnie. Dla scenariusza nowego określono przewidywane rozpowszechnienie SOF/VEL/VOX.

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 oraz istniejącym.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków przeciwwirusowych. Ze względu na sposób ich finansowania w Polsce (program lekowy) koszt ten jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego i nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Ceny pozostałych leków przyjęto na podstawie ich cen

realnych lub alternatywnie na podstawie cen oficjalnych / wykazowych.

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczebność populacji docelowej wyniesie 135 pacjentów w 2021 roku oraz 96 pacjentów w roku 2022. Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie rozpocznie terapii SOF/VEL/VOX. W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną terapię SOF/VEL/VOX, wyniesie 101 osób w 2021 roku oraz 96 osób w roku 2022.

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Scenariusz istniejący

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

Scenariusz nowy

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

■ Wnioski końcowe

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

[Redacted content]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX, preparat Vosevi) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

W analizie założono, że terapia SOF/VEL/VOX będzie finansowana w ramach istniejącego programu lekowego B.71 *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)*.

1.2. Stan aktualny

Celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych oraz ograniczenie ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego oraz przeniesienia infekcji na inne osoby. 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 wirerii (ang. *sustained virologic response*) mierzony zazwyczaj w 12 tyg. lub rzadziej w 24 tyg. po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny [1].

Obecnym standardem leczenia chorych jest stosowanie terapii za pomocą leków działających bezpośrednio na wirusa (DAA, ang. *direct acting antivirals*), co jest wymieniane m.in. w aktualnych wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów HCV z 2019 r. [2]. W Polsce leki takie są refundowane w ramach programu lekowego B.71. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)* [3]. Wg aktualnego stanu w programie tym dostępne są następujące leki / terapie bezinterferonowe:

- Epclusa (sofosbuwir / welpataswir, SOF/VEL),
- Harvoni (sofosbuwir / ledipaswir),
- Maviret (glekaprewir / pibrentaswir),
- Zepatier (grazoprewir / elbaswir).

W przeszłości w ramach programu lekowego B.71 dostępne dla pacjenta były również leki: Sovaldi (sofosbuwir), Daklinza (daklataswir), Viekirax (ombitaswir / parytaprewir / rytonawir) oraz Exviera (dazabuwir). Część spośród refundowanych obecnie jak i w przeszłości wymaga dodatkowego stosowania rybawiryny (RBV), która finansowana jest w ramach programu lekowego B.2 *Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C*.

Każdy z refundowanych obecnie w programie leków jest inhibitorem NS5A. Oznacza to, że na dzień dzisiejszy do grupy chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A można zaliczyć każdego pacjenta, który został włączony do programu lekowego B.71 oraz nie uzyskał SVR.

Zgodnie z przekazaną na potrzeby niniejszej analizy opinią ekspertów [4],

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi wszystkich leków [5–8] refundowanych obecnie w programie lekowym B.71, jedynym którego wskazania rejestracyjne jednoznacznie dopuszczają na stosowanie jako reterapię w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A jest Eplclusa (SOF/VEL w schemacie 24-tygodniowym w skojarzeniu z RBV).

1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2020

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie takiej samej metodyki, jak dla lat 2021-2022, będących horyzontem czasowym niniejszej analizy, z tą różnicą, że liczbę nowych chorych, którzy będą leczeni NS5A przyjęto na podstawie opinii ekspertów.

Jak wynika z danych przedstawionych w rozdziale 2.5, w roku 2020 liczba nowych osób w programie lekowym B.71 wyniesie około [redacted] osób. Po uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności (rozdz. A.3) wynika, że niepowodzenie leczenia będzie mieć miejsce u ok. [redacted] pacjentów.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa w roku 2020	[redacted]

1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Po uwzględnieniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej w roku 2020 otrzymują reterapię za pomocą schematu SOF/VEL + RBV stosowanego przez 24 tygodnie, aktualne wydatki płatnika w

populacji docelowej (uwzględniające koszty leków przy ich realnych cenach) wynoszą około [REDACTED]

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

1.2.3. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt Vosevi jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych chorych [9] z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana) uprzednio nieleczonych DAA lub uprzednio leczonych DAA.

Jak wynika z przedstawionych wcześniej danych, w roku 2020 w programie lekowym otrzyma leczenie [REDACTED] chorych (rozdz. 1.2.1). Liczbę pacjentów w poszczególnych podgrupach populacji rejestracyjnej obliczono na podstawie najnowszych danych z rejestru EpiTer-2 (Flisiak 2020 [10]).

Tabela 3.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Łączna liczba pacjentów, w tym:	[REDACTED]
uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby	[REDACTED]
uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	[REDACTED]
uprzednio leżeni DAA bez / z wyrównaną marskością wątroby	[REDACTED]

Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Stan aktualny'

Aktualnie terapia SOF/VEL/VOX nie jest finansowana ze środków publicznych, w związku z czym brak jest pacjentów leczonych za pomocą produktu Vosevi.

Tabela 4.
Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów stosujących SOF/VEL/VOX	0

1.3. Interwencja oceniana

Interwencje ocenianą w niniejszej analizie stanowi terapia SOF/VEL/VOX (preparat Vosevi). Jedna tabletkę preparatu Vosevi zawiera 400 mg sofosbuwiru, 100 mg welpataswiru oraz 100 mg woksylaprewiru.

Produkt Vosevi jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych [9]. Zalecaną dawkę produktu stanowi jedna tabletką przyjmowana raz na dobę. Zalecane schematy leczenia i czas trwania terapii w każdej z podgrup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Zalecane schematy i czas trwania leczenia za pomocą preparatu Vosevi

Populacja	Schemat	Czas leczenia
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby		8 tygodni
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z marskością wątroby	SOF/VEL/VOX	8 lub 12 tygodni ^a
Pacjenci uprzednio leżeni DAA bez/z marskości(ą) wątroby		12 tygodni

a) u pacjentów zakażonych genotypem 3 można rozważyć terapię 8 tygodni, u pozostałych terapia trwa 12 tygodni
W badaniach klinicznych dla SOF/VEL/VOX pacjenci uprzednio leżeni DAA otrzymywali schematy obejmujące dowolne połączenie następujących leków: daklataswir, dazabuwir, elbaswir, grazoprewir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (podawane z sofosbuwirem i welpataswirem do 12 tygodni).

Należy pamiętać, że populację docelową analizy stanowią pacjenci uprzednio leżeni DAA (inhibitory NS5A należą do leków z grupy DAA). Tym samym dawkowanie ocenianej interwencji w populacji docelowej analizy przebiega wg schematu SOF/VEL/VOX 12 tygodni.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu że refundacja SOF/VEL/VOX będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2021 roku w ramach programu lekowego. Długość horyzontu czasowego jest zgodna z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10: B18.2) zakażeni wirusem HCV o genotypach 1-6 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Liczebność populacji docelowej określono biorąc pod uwagę liczbę nowych pacjentów włączanych do programu lekowego B.71 oraz skuteczność leczenia przeciwwirusowego w tej grupie. Wszystkie obecnie refundowane w tym programie i stosowane w praktyce klinicznej leki należą do inhibitorów NS5A – tym samym każdy pacjent, który nie uzyska SVR, znajduje się w populacji docelowej niniejszej analizy dla terapii SOF/VEL/VOX.

Liczbę nowych pacjentów włączanych do programu lekowego B.71 obliczono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących wykrywalności WZW C w Polsce (meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH) oraz danych NFZ z *Informatora o Terminach Leczenia* [11]. Skuteczność terapii przyjęto zgodnie z najnowszymi danymi z polskiego rejestru EpiTer-2 [10]. Na podstawie uzyskanej opinii ekspertów [4] przyjęto, [REDACTED]

██████████. Ponadto w analizie przyjęto upraszczające założenie, że reterapia po niepowodzeniu leczenia ma miejsce w tym samym roku kalendarzowym, co pierwsza terapia.

Biorąc pod uwagę wybór komparatorów dokonany w ramach analizy problemu decyzyjnego [1] oraz zapisy ChPL refundowanych produktów leczniczych [5–8] przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie (reterapię) za pomocą schematu SOF/VEL + RBV przez 24 tygodnie. W scenariuszu nowym założono arbitralnie spodziewane rozpowszechnienie schematu SOF/VEL/VOX 12 tyg. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej [12] przyjęto, że każdy z pacjentów otrzymuje pełny kurs leczenia.

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia WZW C (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem SOF/VEL/VOX w ramach programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, gdyż wyniki z obu perspektyw są tożsame. Ze względu na sposób finansowania leczenia przeciwwirusowego w Polsce (program lekowy) koszty leków przeciwwirusowych ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego.

W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż koszt leków. Biorąc pod uwagę wnioski z analizy klinicznej [13] oraz założenie analizy ekonomicznej [12] dotyczące równej skuteczności terapii SOF/VEL/VOX 12 tyg. oraz SOF/VEL + RBV 24 tyg. nie uwzględniono długoterminowych kosztów przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia (Kaczor 2012 [14]), gdyż koszty te będą takie same bez względu na zastosowanie leczenia. Nie uwzględniono również kosztów diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego. Zgodnie z treścią odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ [15, 16], w programie lekowym B.71 w przypadku terapii pacjentów ze zwłóknieniem wątroby sklasyfikowanym jako F3 lub F4 lub gdy koszt leczenia nie przekroczył 15 tys. zł, dla kosztu diagnostyki i monitorowania można zastosować współczynnik korygujący (1,68). W ramach niniejszej analizy przyjmuje się, że pacjenci z populacji docelowej, którzy otrzymają leczenie SOF/VEL/VOX, nie będą różnić się pod względem charakterystyki (a tym samym poziomu włóknienia wątroby) od leczonych obecnie SOF/VEL + RBV. Również koszt obu terapii przekracza 15 tys. zł. Wprowadzenie do refundacji kolejnego leku, biorąc pod uwagę, że badania diagnostyczne i sposób monitorowania leczenia tym lekiem będzie taki, jak dla obecnie refundowanych, nie powinno spowodować zmian w ryczałcie za diagnostykę.

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Ref.
Dane populacyjne	Liczba nowych pacjentów w programie lekowym	<ul style="list-style-type: none"> • Dane epidemiologiczne, • Informator o Terminach Leczenia. 	[17] [11]
	Skuteczność leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • EpiTer-2 	[10]
Udziały schematów leczenia	Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza problemu decyzyjnego, • zapisy ChPL leków refundowanych. 	[1] [5–8]
	Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none"> • Założenie. 	-
Zużycie zasobów	Czas trwania terapii	<ul style="list-style-type: none"> • ChPL, • Analiza ekonomiczna. 	[5, 9] [12]
	Dawkowanie leków		
Koszt leków	-	<ul style="list-style-type: none"> • Dane otrzymane od Zamawiającego, • Wykaz leków refundowanych, • Dane z przetargów na zakup leków 	- [3] [18–21]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla terapii SOF/VEL/VOX (Vosevi) w leczeniu przewlekłego WZW C, jako dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.
2. Na podstawie odnalezionych / dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.
3. Określono sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej przy aktualnie dostępnych i finansowanych ze środków publicznych lekach przeciwwirusowych.
4. Na podstawie przyjętych założeń określono prognozowane udziały terapii SOF/VEL/VOX w populacji docelowej w scenariuszu nowym.
5. Określono koszty stosowania uwzględnionych schematów leczenia.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania SOF/VEL/VOX ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu SOF/VEL/VOX ze środków publicznych.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do C). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, 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 ws minimalnych wymagań dla analiz [22], niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania leczenia przeciwwirusowego w Polsce (program lekowy) koszt ten jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego. Tym samym wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów w niniejszej analizie są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Nie uwzględniono innych kategorii kosztowych (m.in. leczenia stanów zdrowia (Kaczor 2012 [14]), w przypadku których dochodzi do współpłacenia), ponieważ ze względu na taką samą skuteczność porównywalnych schematów (zgodnie z wnioskami analizy klinicznej [13] oraz założeniem analizy ekonomicznej [12]) będą one takie same w obu scenariuszach analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Vosevi będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [23] 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. Ponieważ liczebność populacji docelowej jest niewielka po wprowadzeniu do refundacji nowego leku spodziewane jest szybkie ustalenie się nowego stanu równowagi. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10: B18.2) zakażeni wirusem HCV o genotypach 1-6 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na bezpośrednie wskazanie liczebności populacji docelowej w latach 2021-2022. Tym samym dokonano odpowiednich oszacowań, w których w kolejnych krokach obliczono / określono:

- liczbę nowych pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy będą włączani do programu lekowego B.71 w roku 2021 i 2022,
- skuteczność leczenia przeciwwirusowego wśród nowych pacjentów w programie.

Nowi pacjenci w programie lekowym B.71, u których nie uda się uzyskać SVR, będą wymagać ponownego leczenia i tym samym należą do populacji docelowej analizy. Jak przedstawiono poprzednio (rozdz. 1.2, 1.4) wszystkie obecnie refundowane leki należą do grupy leków NS5A. Przyjęto upraszczające założenie, że reterapia będzie mieć miejsce w tym samym roku kalendarzowym, co pierwsza terapia. Ponadto przyjęto, że wszyscy pacjenci w programie lekowym B.71 to tzw. nowi chorzy. W rzeczywistości część z nich to pacjenci stosujący ponowne leczenie z powodu nieskuteczności wcześniejszego.

2.5.1. Nowi pacjenci z przewlekłym WZW C

Liczba chorych z przewlekłym WZW C otrzymujących leczenie przeciwwirusowe za pomocą DAA w latach 2015-2019 zmieniała się. W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne w ramach dwóch źródeł dane w tym zakresie:

- w ramach Uchwał z działalności NFZ (dane dostępne w serwisie IKARPro [25]):
 - dane za rok 2015 wskazują na skumulowaną liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenie „Leki w programie lekowym – Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową”,
 - dane z lat 2016-2019 wskazują na liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenie „Leki w programie lekowym ...” w podziale na poszczególne produkty lecznicze. Odpowiednie wartości zsumowano (za wyjątkiem świadczenia dla leku Exviera, który, jeśli był stosowany, to razem z lekiem Viekirax);
- w ramach analizy weryfikacyjnej dla produktu Maviret [26] (najnowsza spośród analiz weryfikacyjnych dla ocenionych przez AOTMiT raportów HTA dotyczących analizowanej jednostki chorobowej) przytoczono dane NFZ dotyczące liczby unikatowych numerów PESEL pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w programie B.71 w danym roku.

Tabela 7.
Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA w latach 2015-2019 – dane NFZ

Źródło danych	2015 ^a	2016	2017	2018	2019 ^c
Uchwały z działalności NFZ / IKARPro	2 476	8 701	12 034	9 479	4 874
Analiza weryfikacyjna Maviret	2 641	9 872	11 263 ^b	n/a	n/a

a) DAA refundowane od lipca; b) dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX; c) dane tylko za pierwsze półrocze

Jak wynika z powyższych danych, w latach 2015-2017 miał miejsce wzrost liczby osób objętych leczeniem. Natomiast w roku 2018 liczba ta zmniejszyła się w porównaniu do roku poprzedniego. Na podstawie powyższych danych nie da się jednoznacznie powiedzieć, jaka liczba pacjentów otrzyma leczenie w kolejnych latach. Niepewność ta wynika ze zmiany trendu wzrostowego dla liczby osób

obejmowanych leczeniem na trend spadkowy w ostatnim roku, dla którego dostępne są dane. Dodatkowym ograniczeniem jest rozbieżność pomiędzy dostępnymi źródłami danych w zakresie raportowanej liczby leczonych w latach 2016-2017. Ponadto, z jednej strony dostępne dane NFZ za I półrocze 2019 wskazują na możliwość ustabilizowania się tej liczby, ale z drugiej nie jest pewne, czy w II półroczu liczba ta nie będzie niższa.

W trakcie prac nad analizą otrzymano opinię ekspertów klinicznych [4], którzy wskazali, że liczba nowych chorych leczona w programie lekowym B.71 w latach 2020-2021 wyniesie [REDACTED]

Tabela 8.
Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA (NS5A) w latach 2020-2021 – opinia ekspertów

Kategoria	2020	2021
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych DAA (NS5A), opinia ekspertów	[REDACTED]	[REDACTED]

Oprócz uzyskanej opinii ekspertów, liczbę nowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu lekowego B.71, oszacowano w oparciu o dane dotyczące:

- meldunków epidemiologicznych o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażenia i zatrucia w Polsce, publikowane przez NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny) [17].
- danych NFZ udostępnianych w ramach *Informatora o Terminach Leczenia* [11].

Pierwsze z wymienionych źródeł danych pozwala na wskazanie liczby nowozdiagnozowanych przypadków zakażenia przewlekłym WZW C. Drugie ze źródeł wskazują liczbę chorych już zdiagnozowanych, którzy oczekują na rozpoczęcie leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z meldunków NIZP-PZH począwszy od roku 2014. Nie uwzględniono danych z lat wcześniejszych, ze względu na znacznie niższą wykrywalność jednostki chorobowej (szczegółowe dane od roku 1997 przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]).

Tabela 9.
Liczba nowozdiagnozowanych zakażeń przewlekłego WZW C w latach 2014-2019 – dane NIZP-PZH

Kategoria	2014	2015	2016	2017	2018	2019	średnia
Nowe przypadki przewlekłego WZW C, dane NIZP-PZH	3 551	4 285	4 261	4 010	3 441	3 283	3 805

w latach 2014-2018 dotyczy liczby przypadków z WZW typu C wg definicji UE z roku 2014; w roku 2019 wg definicji z roku 2019 z zawężeniem do przypadków przewlekłych

W dalszych obliczeniach przyjęto, że począwszy od roku 2020 liczba nowozdiagnozowanych przypadków WZW C będzie kształtować się na poziomie średniej z lat 2014-2019, czyli 3 805 przypadków rocznie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia. Przedstawiono dane z wybranych miesięcy od początku roku 2018.

Tabela 10.
Liczba osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia w programie lekowym B.71 – dane NFZ

Data pobrania raportu	Dane aktualne na miesiąc ^a	Liczba oczekujących		
		przypadek stabilny	przypadek pilny	razem
12.02.2012	styczeń 2020	1 434	112	1 546
28.01.2020	grudzień 2019	dane niepełne		
31.12.2019	listopad 2019	1 595	155	1 750
27.11.2019	październik 2019	1 567	160	1 727
19.10.2019	wrzesień 2019	1 183	130	1 313
26.09.2019	sierpień 2019	1 287	132	1 419
27.08.2019	lipiec 2019	1 941	211	2 152
23.07.2019	czerwiec 2019	2 107	258	2 365
...
02.2019	grudzień 2018	3 260	416	3 676
...
16.07.2018	czerwiec 2018	4 160	515	4 675
...
12.02.2018	styczeń 2018	5712	517	6229

a) dla większości ośrodków zajmujących się leczeniem

Liczba pacjentów, którzy w danym roku rozpoczną leczenie, powinna być zbliżona do sumy liczby nowozdiagnozowanych przypadków oraz do liczby osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia w danym roku. A zatem liczba nowych chorych w programie w roku 2018 powinna wynieść ok. 9,6 tys. osób, przy założeniu że leczenie otrzymają wszyscy chorzy nowozdiagnozowani (tj. 3 441, Tabela 9) oraz oczekujący na leczenie (tj. 6 229, Tabela 10). Szacunek ten jest zgodny z danymi przedstawianymi przez NFZ (tj. 9 497, Tabela 8). Z drugiej strony należy zwrócić uwagę, że pomimo tego na końcu roku 2018 na leczenie nadal oczekiwało ponad 3,6 tys. chorych.

Powyższe oznacza, że dane dostępne w ramach *Informatora o Terminach Leczenia* mogą być niepełne względem stanu faktycznego. Widoczny faktyczny trend spadkowy w zakresie liczby oczekujących na rozpoczęcie leczenia wskazuje, że do początku 2021 r. kolejka oczekujących powinna zostać zredukowana oraz że liczba leczonych powinna odpowiadać liczbie nowozdiagnozowanych. Z drugiej strony, powyższe dane wskazują że w ostatnich miesiącach liczba chorych oczekujących na rozpoczęcie leczenia ustabilizowała się na poziomie około 1,5 tys.

Finalnie uznano, że na podstawie powyższych danych liczba nowych pacjentów włączanych do programu lekowego w roku 2021 będzie w równa liczbie nowozdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW C oraz liczbie oczekujących na leczenie wg stanu na styczeń 2020 (ostatni

miesiąc, dla którego dostępne są dane), zaś w roku 2022 liczba ta będzie równa wyłącznie liczbie nowozdiagnozowanych. [REDACTED]

Tabela 11.
Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA (NS5A) w latach 2021-2022 – dostępne dane i założenia

Kategoria	2021	2022
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych DAA (NS5A), dane i założenia	5 351	3 805

Należy pamiętać, że obecnie wszystkie leki dostępne w ramach programu lekowego B.71 należą do grupy leków NS5A. Dodatkowo, część chorych może być włączana do leczenia w ramach reterapii, co dla uproszczenia nie zostało uwzględnione w oszacowaniach populacyjnych. Jednocześnie, co zostanie przedstawione w kolejnym rozdziale, liczba pacjentów wymagających reterapii (a więc liczebność populacji docelowej) jest niewielka.

2.5.2. Niepowodzenie leczenia i konieczność reterapii

Dane dotyczące skuteczności leczenia przeciwwirusowego wśród nowych pacjentów włączanych do programu lekowego B.71 przyjęto na podstawie wyników polskiego rejestru EpiTer-2 [10]. Szczegółowe najnowsze dane z tego rejestru dotyczące skuteczności leczenia dla nowych chorych w programie lekowym opisano w aneksie (rozd. A.3). Obliczona na tej podstawie danych z Tabela 11 oraz skuteczności leczenia przeciwwirusowego (97,47%, Tabela 37) liczba chorych wymagających reterapii wyniesie 135 w roku 2021 oraz 96 w roku 2022.

Tabela 12.
Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu NS5A w latach 2021-2022

Kategoria	2021	2022
Prognozowana liczba nowych chorych leczonych NS5A	5 351	3 805
Skuteczność leczenia	97,47%	
Nieskuteczność leczenia	2,53%	
Prognozowana liczba chorych wymagających reterapii po niepowodzeniu NS5A	135	96

Zgodnie z przyjętym w analizie upraszczającym założeniem (rozd. 1.4), wszystkie reterapii będą mieć miejsce w tym samym roku, co pierwsza terapia. Tym samym finalnie w ramach BIA liczebność populacji docelowej jest równa oszacowanej powyżej liczbie prognozowanej liczbie chorych wymagających reterapii po niepowodzeniu NS5A. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu stałej liczby chorych w latach 2021-2022, równej 135 lub 96.

Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej w latach 2021-2022 – wartości w obliczeniach BIA

Wariant analizy	2021	2022
Analiza podstawowa	135	96
Wariant maksymalny	135	135
Wariant minimalny	96	96

2.6. Udziały terapii przeciwwirusowych

2.6.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z metodą analizy, przyjętą na podstawie analizy zapisów odpowiednich ChPL produktów refundowanych obecnie w ramach programu lekowego B.71 [3] oraz otrzymaną opinią ekspertów [4] jedyną terapią przeciwwirusową stosowaną u pacjentów z populacji docelowej jest 24-tygodniowy schemat SOF/VEL + RBV.

2.6.2. Scenariusz nowy

Terapia za pomocą produktu Vosevi będzie dla pacjenta wygodniejsza niż terapia za pomocą produktu Eplclusa. Wynika to z takich czynników, jak krótszy czas trwania leczenia oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leku, czyli rybawiryny. Ponadto, jak wskazano w analizie klinicznej [13], możliwe jest, że w przypadku Vosevi występować mniejsza liczba zdarzeń niepożądanych.

Tym samym, biorąc pod uwagę przesłanki kliniczne, docelowo terapia SOF/VEL/VOX w populacji docelowej powinna być preferowana i chętnie stosowana zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy. Arbitralnie przyjęto, że w drugim roku refundacji nowa terapia przejmie całość rynku. W pierwszym roku jej rozpowszechnienie przyjęto na poziomie 75%, uwzględniając około półroczny czas dojścia do nowej równowagi rynkowej (w pierwszej połowie roku udziały rosną od 0 do 100%, w drugiej połowie 100%, średnio w roku ok. 75%). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu maksymalnego / minimalnego rozpowszechnienia SOF/VEL/VOX, biorąc pod uwagę możliwość, że dojście do równowagi rynkowej odbędzie się szybciej / wolniej (przy czym w obu wariantach zakończy się po pierwszym roku refundacji).

Tabela 14.
Rozpowszechnienie SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym

Wariant analizy	2021	2022
Podstawowy	75%	100%
Maksymalny	100%	100%
Minimalny	50%	100%

2.7. Skuteczność leczenia w populacji docelowej

Biorąc pod uwagę wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej [13] oraz założenia analizy ekonomicznej [12], nie było konieczne określenie w ramach BIA skuteczności terapii SOF/VEL/VOX oraz SOF/VEL + RBV stosowanych u pacjentów z populacji docelowej analizy.

W wariantcie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości ewentualnego przerywania leczenia, co jest zasadne w świetle danych z badań klinicznych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono, że część pacjentów (0,83% leczonych SOF/VEL/VOX oraz 2,33% leczonych SOF/VEL + RBV) zakończy leczenie wcześniej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na ograniczone informacje dotyczące przerywania leczenia w badaniach klinicznych, przyjęto że ma ono miejsce w połowie terapii lub po 6. tygodniu. Zastosowane podejście jest zgodne z zastosowanym w analizie ekonomicznej [12].

2.8. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących substancji czynnych (preparatów):

- SOF/VEL/VOX (Vosevi),
- SOF/VEL (Epclusa),
- RBV (rybawiryne).

W populacji docelowej analizy Vosevi jest lekiem stosowanym w monoterapii (schemat SOF/VEL/VOX) zaś Epclusa musi być stosowana razem z dodatkową rybawiryną (schemat SOF/VEL + RBV).

██████████ Cenę RBV obliczono na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków [18–21]. Przeanalizowano także ceny leku na podstawie obowiązującego wykazu leków refundowanych [3]. ██████████

SOF/VEL/VOX (Vosevi)

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.3 dawka produktu Vosevi to jedna tabletki (zawierająca 400 mg/100 mg/100 mg SOF/VEL/VOX) przyjmowana raz na dobę.

SOF/VEL (Epclusa)

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Zgodnie z ChPL dla produktu Vosevi [9], dawka produktu Epclusa to jedna tabletka (zawierająca 400 mg/100 mg SOF/VEL) przyjmowana raz na dobę.

RBV (Rybawiryna)

Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych [3], aktualnie dla pacjentów dostępne są dwa opakowania / produkty zawierające substancję czynną rybawiryna (Copegus, 168 tabl. w dawce 200 mg oraz Rebetol, 140 kaps. w dawce 200 mg).

Cenę realną za pojedynczą tabletkę RBV zawierającą 200 mg substancji czynnej obliczono na podstawie danych z czterech odnalezionych przetargów na zakup leku. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17.
Cena RBV na podstawie danych z przetargów

Przetarg	Dawka	Ilość	Jednostka	Wartość oferty brutto	Cena za 200 mg
[18]	200 mg	17 820	sztuk	210 800,42 zł	11,829 zł
[19]	200 mg	14 000	tabl./kapsułki	165 412,80 zł	11,815 zł
[20]	200 mg	100	opak. (140 kaps.)	165 611,52 zł	11,829 zł
[21]	200 mg	360	opak. (140 kaps.)	595 489,97 zł	11,815 zł
Średnia cena za 200 mg					11,822 zł

W trakcie prac odnaleziono piąty przetarg [27], ale nie został on uwzględniony ze względu na fakt, że finalnie został unieważniony. Warto zaznaczyć, że cena za 200 mg substancji czynnej obliczona na podstawie ceny ofertowej dla tego przetargu jest taka sama, jak na podstawie powyższych przetargów.

W kolejnej tabeli przedstawiono ceny preparatów zawierających RBV, które znajdują się na wykazie leków refundowanych w programach lekowych [3].

Tabela 18.
Cena RBV na podstawie wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Preparat	Dawka [mg]	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za 200 mg
RBV	Rebetol	200	140 kaps.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,829 zł
	Copegus	200	168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,800 zł

Limit finansowania jest równy cenie hurtowej

Cena za 200 mg RBV jest różna w zależności od preparatu. Cena za 200 mg RBV obliczona na podstawie danych z przetargów (Tabela 17) wpisuje się pomiędzy cenę wykazową za 200 mg leku (jest niższa niż cena za 200 mg RBV w preparacie Rebetol oraz wyższa niż za 200 mg RBV w preparacie Copegus). Obecnie NFZ nie raportuje danych w zakresie liczby zrefundowanych opakowań, nie jest zatem możliwe obliczenie średniej „wykazowej” / oficjalnej ceny substancji czynnej ważonej liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów zawierających daną substancję czynną.

Biorąc powyższe pod uwagę uznano za właściwe przyjęcie, że cena jednostkowa RBV obliczona na podstawie danych z przetargów jest zarówno ceną realną, jak i odpowiada ewentualnej średniej cenie wykazowej ważonej wielkością sprzedaży.

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej [12] średnia dobową dawką RBV wynosi 1 086 mg. W celu zachowania spójności między analizami uwzględniono także minimalne i maksymalne średnie dawki dobowe, wynoszące odpowiednio 1 045 mg oraz 1 110 mg.

2.9. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [28], 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 [3] każdy produkt leczniczy dostępny dla pacjenta w programie lekowym B.71 refundowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedynym w swojej grupie limitowej). A zatem odrębne grupy limitowe przypisane są do leków o zbliżonym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. Biorąc pod uwagę dotychczasową praktykę organów decyzyjnych (NFZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku rozpoczęcia jej finansowania w ramach programu lekowego proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu Vosevi.

2.10. 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:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: udział SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym,
- wariant C: źródło danych dla kosztu komparatora (SOF/VEL + RBV),
- wariant D: średnia dawka RBV

- wariant E: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1).

3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym analizy z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania SOF/VEL/VOX w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. W scenariuszu nowym przyjęto, że SOF/VEL/VOX będzie refundowany począwszy od 1 stycznia 2021 roku.



3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 135 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów nie otrzymuje leczenia SOF/VEL/VOX.

Tabela 19.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2021	2022
Populacja docelowa, w tym leczenie:	135	96
Vosevi, 12 tyg.	0	0
Epclusa + RBV, 24 tyg.	135	96

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 136 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących SOF/VEL/VOX wynosi 101 osób w 2021 r. oraz 96 osób w 2022 r.

Tabela 20.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2021	2022
Populacja docelowa, w tym leczenie:	135	96
Vosevi, 12 tyg.	101	96
Epclusa + RBV, 24 tyg.	34	0

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted]	[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 Vosevi podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie Vosevi nie wymaga również dodatkowego monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Podawanie Vosevi nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne), i tym samym nie generuje dodatkowych kosztów (stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia ewentualnych zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania Vosevi (SOF/VEL/VOX) ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie przeciwwirusowe chorych z przewlekłym WZW C. Należy podkreślić, że Vosevi charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Vosevi (SOF/VEL/VOX) zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Vosevi w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem HCV o genotypach od 1 do 6 oraz z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Tabela 26.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Vosevi (SOF/VEL/VOX) 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.

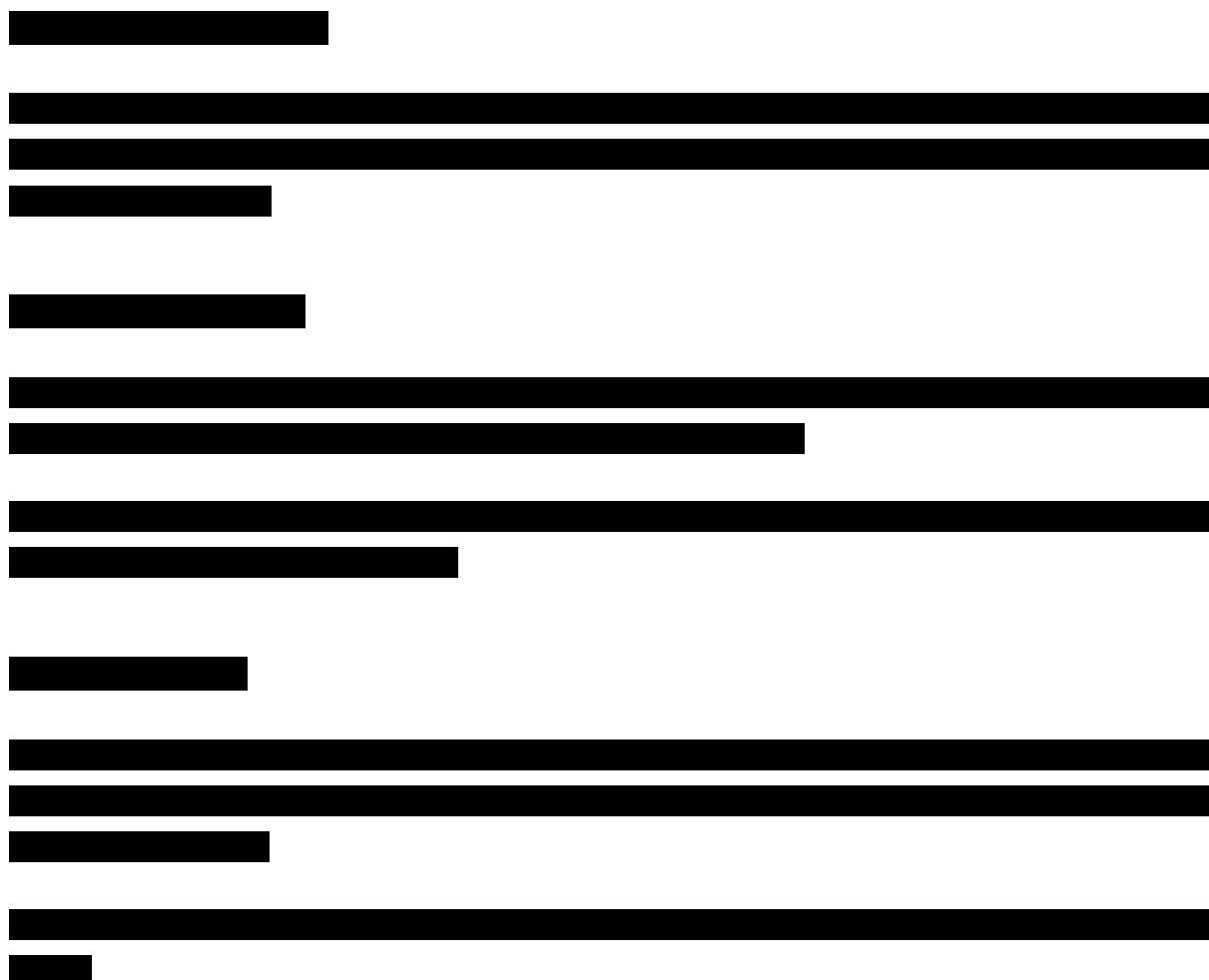
Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W populacji docelowej dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na krótszy czas trwania terapii w porównaniu do metod opcjonalnych wprowadzenia tej metody terapeutycznej zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ze względu na wysoką skuteczność, sposób podawania leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa ryzyko niezaakceptowania terapii jest niewielkie.
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 liczebność populacji docelowej wyniesie 135 pacjentów w 2021 roku oraz 96 pacjentów w roku 2022. Liczebność populacji docelowej jest taka sama zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie rozpocznie terapii SOF/VEL/VOX. W scenariuszu nowym liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną terapię SOF/VEL/VOX wyniesie 101 osób w 2021 roku oraz 96 osób w roku 2022.



6. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Ograniczenia

- Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie wielu źródeł danych (opinia ekspertów, dane kliniczne, dane NFZ, założenia) co wpływa na niepewność oszacowań.
- W obliczeniach przyjęto upraszczające założenie, że reterapia będzie mieć miejsce w tym samym roku kalendarzowym, co niepowodzenie NS5A. W rzeczywistości jeżeli pierwsza terapia będzie mieć miejsce w drugiej połowie roku, to, biorąc czas trwania terapii oraz czas oczekiwania na odpowiedź, kolejne leczenie może mieć miejsce w kolejnym roku.
- Przyjęto założenie, że od początku 2020 r. (i tym samym w latach 2021-2022) jedynym schematem leczenia stosowanym u pacjentów w populacji docelowej będzie terapia SOF/VEL + RBV stosowana przez 24 tygodnie.
- Ze względu na brak danych dotyczących prognozowanego rozpowszechnienia SOF/VEL/VOX w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji tego leku (scenariusz nowy) zostało ono określone w sposób arbitralny, na podstawie analizy historycznych danych refundacyjnych NFZ.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani z powodu innych przyczyn. Tym samym w analizie przyjmuje się, że każdy pacjent otrzyma pełny cykl leczenia oraz naliczony jest pełny koszt 12- lub 24-tygodniowej terapii. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Biorąc pod uwagę wyniki i wnioski analizy klinicznej oraz założenia analizy ekonomicznej, przyjęto równą skuteczność 12-tygodniowej terapii SOF/VEL/VOX oraz 24-tygodniowej SOF/VEL + RBV i tym samym w obliczeniach nie uwzględniono kosztów leczenia długookresowych powikłań choroby. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa nie uwzględniono również ewentualnych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vosevi (SOF/VEL/VOX) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Wskazanie rejestracyjne dla leku Vosevi jest szersze niż populacja docelowa niniejszej analizy – to obejmuje także chorych wcześniej nieleczonych DAA. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przedstawionymi szczegółowo w ramach analizy problemu decyzyjnego [1], terapia SOF/VEL/VOX jest rekomendowana do stosowania u chorych wcześniej nieleczonych DAA oraz zakażonych genotypem 3 lub u chorych wcześniej leczonych DAA (co w polskiej praktyce sprowadza się obecnie do wcześniej leczonych NS5A).

W ramach programu lekowego B.71 obecnie są refundowane 4 leki, w tym dwie terapie o charakterze pangenotypowym, charakteryzujących się wysoką skutecznością u chorych z każdym genotypem. Oznacza to zatem, że w przypadku pacjentów nieleczonych DAA zapotrzebowanie na leczenie jest dobrze zaspokojone. Terapia SOF/VEL/VOX jest natomiast drugą spośród zarejestrowanych (pierwszą jest SOF/VEL w skojarzeniu z RBV), która jest możliwa do szerokiego stosowania u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia nowoczesnymi lekami przeciwwirusowymi. Należy zwrócić uwagę na jej przewagę wynikającą z dwukrotnie krótszego czasu trwania leczenia oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leku, czyli rybawiryny. Nie bez znaczenia jest korzystny profil bezpieczeństwa produktu Vosevi.

Populacja docelowa analizy nie obejmuje dużej grupy pacjentów i wg przeprowadzonych obliczeń w latach 2021-2022 wyniesie maksymalnie 135 chorych rocznie (wariant maksymalny oszacowań). Wynika to po pierwsze ze zmniejszającej się liczby nowych chorych włączanych do programu B.71 oraz wysokiej skuteczności dostępnych leków. W oszacowaniach populacji wykorzystano możliwie najlepszy zestaw danych, w tym otrzymane opinie ekspertów.

[REDACTED]

Możliwe jest także, w kontekście pojawiających się celów eliminacji wirusa HCV do końca 2030 r. [1], że w najbliższych latach, dzięki działaniom mającym na celu poprawę wykrywalności leczeniem

będzie objętych większa liczba nowych chorych, co z kolei przełoży się na wzrost liczby pacjentów wymagających reterapii z powodu nieskuteczności leczenia.

9. Bibliografia

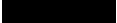
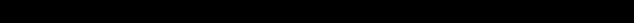
1. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Vosevi w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6 leczonych uprzednio preparatami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. HTA Consulting.
2. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K. (2019) Recommendations for the treatment of viral hepatitis C in 2019 by Polish Group of Experts for HCV. *Zakażenia XXI wieku* 2019(2):61–69.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>.
4. Opinie ekspertów uzyskane w trakcie spotkania w dniu 24.05.2019.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Epclusa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_pl.pdf.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Harvoni. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_pl.pdf.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Maviret. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_pl.pdf.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Zepatier. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_pl.pdf.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Vosevi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_pl.pdf.
10. Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Klapaczyński J, Tudrujek-Zdunek M, Sitko M, Mazur W, Janczewska E, Pabjan P, Dybowska D, Buczyńska I, Czauż-Andrzejuk A, Belica-Wdowik T, Berak H, i in. (2020) Changes of patient profile, treatment effectiveness and safety during 4 years access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Polish Archives of Internal Medicine*.
11. Informator o Terminach Leczenia. Dostęp: <https://terminyleczenia.nfz.gov.pl/#>.
12. ██████████ (2020) Analiza ekonomiczna. Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting.
13. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting.
14. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
15. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 5 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162020dgl,7120.html>.
16. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 75/2018/DGL z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony). NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752018dgl-tekst-ujednolicony,7062.html>.
17. Meldunki epidemiologiczne o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażenia i zatrucia w Polsce. Dostęp: http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html.
18. Przetarg: Dostawa produktów leczniczych, produktów leczniczych z Programów Lekowych i wyrobów medycznych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.91.2019.LS). Dostęp: <https://k2.su.krakow.pl/dostawa-produktow-leczniczych-produktow-leczniczych-z-programow-lekowych-i-wyrobow-medycznych-do-apteki-szpitala-uniwersyteckiego-w-krakowie-dfp-271-91-2019-ls>.
19. Przetarg: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. ZP-19-093UN LEKI 41. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/255112>.
20. Przetarg: Zespół Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu Oddział: Zamówienia Publiczne. Sukcesywne dostawy produktów leczniczych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/243902>.
21. Przetarg: Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu. W.Sz.Z: TZ-280-39/19 dostawa leków do realizacji programów WZW. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/212989>.

22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
23. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (31.3.2017).
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (9.5.2013).
25. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem (IKAR Pro). Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
26. Zlecenie 170/2017. Maviret w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”. AOTMiT Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5237-170-2017-zlc>.
27. Przetarg: Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie. Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047>.
28. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
29. Zlecenie 152/2017 i 153/2017. Epclusa w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłego WZW typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)". AOTMiT Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=epclusa&searchphrase=all&Itemid=9014>.
30. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, Staniaszek A, Gietka A, Mazur W, Tudrujek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Dybowska D, Halota W, Lorenc B, Sitko M, Garlicki A, i in. (2018) Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *Journal of Viral Hepatitis*.
31. Flisiak R. Przedstawienie danych z badania EpiTer. *Nowe perspektywy w leczeniu HCV*; 6 czerwiec 2017; Warszawa. .
32. Flisiak R. (2018) The EpiTer-2 database. Dostęp: http://regist2.virology-education.com/presentations/2018/4CEE/22_Flisiak.pdf.
33. Flisiak, Robert, Janczewska E, Zarębska-Michaluk D. Treatment of HCV infections in Poland in 2016, an interim analysis of EpiTer-2 study. Stan na dzień 28.06.2017.
34. Uchwała Nr 22/2019/III Rady NFZ z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-222019iii,6505.html>.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	10
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	11
Tabela 3.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	11
Tabela 4.	Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą	11
Tabela 5.	Zalecane schematy i czas trwania leczenia za pomocą preparatu Vosevi	12
Tabela 6.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 7.	Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA w latach 2015-2019 – dane NFZ	17
Tabela 8.	Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA (NS5A) w latach 2020-2021 – opinia ekspertów	18
Tabela 9.	Liczba nowozdiagnozowanych zakażeń przewlekłego WZW C w latach 2014-2019 – dane NIZP-PZH.....	18
Tabela 10.	Liczba osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia w programie lekowym B.71 – dane NFZ	19
Tabela 11.	Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C leczonych DAA (NS5A) w latach 2021-2022 – dostępne dane i założenia	20
Tabela 12.	Liczba dorosłych z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu NS5A w latach 2021-2022	20
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej w latach 2021-2022 – wartości w obliczeniach BIA	21
Tabela 14.	Rozpowszechnienie SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym	21
█	23
█	23
Tabela 17.	Cena RBV na podstawie danych z przetargów	24
Tabela 18.	Cena RBV na podstawie wykazu leków refundowanych	24
Tabela 19.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz istniejący	27
Tabela 20.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2021-2022 – scenariusz nowy.....	28
█	28
█	28
█	29
█	29
█	29
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Vosevi (SOF/VEL/VOX) ze środków publicznych.....	30
Tabela 27.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	41
Tabela 28.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	43
█	44
█	45
█	45
█	46
█	46
Tabela 34.	Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce dla pacjentów wg poziomu włóknienia (dane za 2018 r.).....	48

Tabela 35. Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce dla pacjentów wg genotypu (dane za 2018 r.).....	48
Tabela 36. Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce wg otrzymanego leczenia	48
Tabela 37. Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce w latach 2021–2022.....	49
 	49

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 27.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
• Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2.3
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.1, 2.5
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.3
• 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. 1.2.2
• 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 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. 1.4, 2 Rozdz. 2.9
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3, A.1
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.9
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdz. 9

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

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

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

Tabela 28.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2021	2022	
Liczebność populacji docelowej	A0	135	96	rozd. 2.5.2
	A1	135	135	
	A2	96	96	
Rozpowszechnienie SOF/VEL/VOX w scenariuszu nowym	B0	75%	100%	rozd. 2.6.2
	B1	100%	100%	
	B2	50%	100%	
Ceny leków Epclusa i RBV	C0	Ceny realne		rozd. 2.8
	C1	Ceny oficjalne		
Dawka dobową RBV	D0	1 086 mg		rozd. 2.8
	D1	1 045 mg		
	D2	1 110 mg		
Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	E0	Nieuwzględnione		rozd. 2.7
	E1	Uwzględnione – w połowie terapii		
	E2	Uwzględnione – po 6 tyg. terapii		

[redacted]; w przypadku RBV cena oficjalna jest równa cenie realnej

[redacted].

Scenariusz	Kategoria	Scenariusz nowy		Wyniki inkrementalne	
		2021	2022	2021	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

A.3. Dane z rejestru EpiTer-2

Na potrzeby analizy konieczne było określenie skuteczności terapii przeciwwirusowych stosowanych w warunkach polskich. W celu jej określenia dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu oraz przeanalizowano dane z ostatnich ocenionych przez AOTMiT raportów HTA, dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego (Epclusa [29], Maviret [26]). Przeszukanie jednoznacznie wskazało, że najlepszym źródłem danych są publikacje na podstawie rejestru EpiTer-2, dotyczącego rzeczywistej praktyki leczenia przewlekłego WZW C w Polsce. W ramach tego rejestru, począwszy od lipca 2015 r. (tj. miesiąca w którym rozpoczęła się refundacja DAA w Polsce) zbierane są dane od pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C w 22 ośrodkach.

Najnowszą spośród kilku odnalezionych w tym zakresie publikacji [10, 30–33] jest praca Flisiak 2020 [10] i to ona została wykorzystana w niniejszej analizie. W ramach publikacji przedstawiono wyniki leczenia 10 152 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przeciwwirusowe w okresie od lipca 2015 r. do grudnia 2018 r., oraz dla których wyniki w zakresie skuteczności leczenia były dostępne do połowy 2019 r. W cytowanej publikacji dane dotyczące skuteczności leczenia (liczba i odsetek chorych z SVR) dostępne są m.in. w podziale na lata kalendarzowe (rok, w którym pacjent otrzymał leczenia), ze względu na charakterystykę pacjentów (poziom włóknienia, genotyp) oraz ze względu na otrzymane leczenie.

W dalszej części rozdziału przedstawiono dane w zakresie skuteczności terapii ze względu na:

- charakterystykę pacjentów ze względu na poziom włóknienia (Tabela 34),
- charakterystykę pacjentów ze względu na genotyp wirusa (Tabela 35),
- otrzymany schemat leczenia (Tabela 36).

W przypadku skuteczności ze względu na charakterystykę pacjentów, uwzględnione dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie w 2018 r. (najnowsze dane, ponadto jak wynika z danych z rejestru, charakterystyka ta jest zmienna w kolejnych latach). W przypadku skuteczności dla schematów leczenia, uwzględniono skumulowane dane z lat 2015-2018 (dane w rozbiciu na lata kalendarzowe nie są raportowane), ale tylko dla leków/schematów, które są refundowane obecnie. Dla analizowanych trzech zestawów wyników obliczono średnią wartość SVR, przy czym dla potrzeb oszacowania średniej wartości SVR w ostatnim z wymienionych podejść, obliczono udział leków/schematów leczenia wg najnowszych danych raportowanych przez NFZ [25, 34] (podejście

takie wynika z faktu, że w roku 2018 w refundacji były inne leki/schematy, które w następnym roku zostały wyparte z rynku, a następnie skreślone z listy refundacyjnej).

Poniżej znajdują się szczegółowe dane z rejestru EpiTer-2, przedstawione w ramach publikacji Flisiak 2020 [10].

Tabela 34.
Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce dla pacjentów wg poziomu włóknięcia (dane za 2018 r.)

Poziom włóknięcia (METAVIR)	Leczeni ogółem (EpiTer-2)	SVR (wg zmodyfikowanej ITT)	
		Liczba osób	Odsetek
F0-F1	1 856	1 830	98,60%
F2	853	837	98,12%
F3	428	415	96,96%
F4	558	527	94,44%
Razem	3 695	3 609	97,67%

Tabela 35.
Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce dla pacjentów wg genotypu (dane za 2018 r.)

Genotyp wirusa	Leczeni ogółem (EpiTer-2)	SVR (wg zmodyfikowanej ITT)	
		Liczba osób	Odsetek
1a	174	169	97,13%
1b	2 871	2 821	98,26%
1 (nieokreślony)	71	71	100,00%
2	6	6	100,00%
3	478	449	93,93%
4	220	209	95,00%
Razem	3 820	3 725	97,51%

Tabela 36.
Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce wg otrzymanego leczenia

Leczenie	Leczeni ogółem (EpiTer-2)	SVR (wg zmodyfikowanej ITT)		Leczeni ogółem (dane NFZ) ^a	Udział schematu/leczenia (wg danych NFZ)
		Liczba osób	Odsetek		
SOF/VEL (Epclusa) + RBV	397	376	94,71%	1 292	26,83%
Harvoni ± RBV	2 730	2 680	98,17%	562	11,67%
Maviret	371	364	98,11%	1 708	35,47%
Zepatier ± RBV	1 570	1 542	98,22%	1 253	26,02%
Razem	-	-	97,23%^b	4 815	-

a) w I półroczu 2019 r. niewielka część chorych otrzymała leczenie za pomocą Viekirax±Exviera (53 chorych) oraz Sovaldi (6 chorych), które obecnie nie są już refundowane; b) ważony udziałami wg danych NFZ

Jak wynika z powyższych danych, bez względu na wybór danych z rejestru EpiTer-2, średnia wartość odsetka pacjentów z SVR jest niemal taka sama. Ponieważ nie jest jasne, który odsetek będzie najwłaściwszy, w analizie przyjęto średnią wartość SVR obliczoną na podstawie trzech średnich wartości z powyższych tabel i jest on równy 97,47%.

Tabela 37.
Skuteczność leczenia przeciwwirusowego w Polsce w latach 2021–2022

SVR obliczony na podstawie	Wartość
Charakterystyki pacjentów ze względu na poziom włóknienia	97,67%
Charakterystyki pacjentów ze względu na genotyp wirusa	97,51%
Otrzymanego leku/schematu leczenia	97,23%
Średnia z powyższych	97,47%

A.4. Informacje o ekspertach, których opinie zostały wykorzystane w analizie [4]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]