

Olysio[®] (symeprewir)

w skojarzeniu z sofosbuwirem

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

***Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
i analiza racjonalizacyjna***

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted text block]

Autorzy:

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 9 lipca 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	7
Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	11
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	13
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	14
1.1.1 Cel.....	14
1.1.2 Metodyka	14
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Olysio® do grupy limitowej	15
1.1.4 Perspektywa analizy	16
1.1.5 Horyzont czasowy.....	17
1.1.6 Porównywane scenariusze	17
1.1.7 Populacja docelowa i liczebność leczonych w programie	18
1.1.7.1 Tło epidemiologiczne.....	18
1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej	23
1.1.7.2.1 Roczna liczba leczonych interferonami (genotyp 1 lub 4 HCV).....	24
1.1.7.2.2 Roczna liczba chorych (genotyp 1 lub 4 HCV) z przeciwwskazaniem do zastosowania interferonu lub udokumentowaną nietolerancją interferonu	29
1.1.7.2.3 Roczna liczebność populacji docelowej - podsumowanie	33
1.1.7.3 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym.....	35
1.1.7.4 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym	36
1.1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	38
1.1.9 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	39
1.1.10 Analiza kosztów	39
1.1.10.1 Koszty leków przeciwwirusowych	40
1.1.10.1.1 Ceny jednostkowe leków	40
1.1.10.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków	42
1.1.10.1.3 Średnia długość terapii przeciwwirusowej.....	43
1.1.10.1.4 Koszt terapii przeciwwirusowej jednego chorego	44
1.1.10.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	45

1.1.10.3	Koszty działań niepożądanych	46
1.1.10.4	Koszty monitorowania i leczenia (poza terapią przeciwwirusową)	47
1.1.10.5	Roczny koszt leczenia jednego chorego – zestawienie zbiorcze	49
1.1.11	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet	49
1.1.12	Wyniki analizy wpływu na budżet	52
1.1.12.1	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	52
1.1.12.2	Analiza wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) 53	
1.1.12.2.1	Wariant podstawowy	53
1.1.12.2.2	Wariant minimalny.....	55
1.1.12.2.3	Wariant maksymalny.....	57
1.1.12.3	Analiza wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS) 59	
1.1.12.3.1	Wariant podstawowy	59
1.1.12.3.2	Wariant minimalny.....	61
1.1.12.3.3	Wariant maksymalny.....	63
1.2	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	65
1.3	Aspekty etyczne i społeczne	65
1.4	Wnioski końcowe	66
2.	Analiza racjonalizacyjna.....	68
2.1	Cel.....	69
2.2	Metodyka	69
2.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	69
2.4	Proponowane rozwiązania	70
2.4.1	Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego trastuzumabu (Herceptin®)	70
2.4.2	Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego rytuksymabu (Mabthera®)	72
2.5	Bilans wydatków płatnika.....	74
3.	Piśmiennictwo	75
4.	Załącznik	81
4.1	Kwestionariusz dla ekspertów.....	82

4.1.1	Metodyka	82
4.1.2	Wyniki.....	83
4.1.3	Wzór kwestionariusza	89
4.2	Kalkulacja liczby terapii trójlekowych w pierwszym roku refundacji.....	96
4.3	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	99
4.4	Spis tabel	100
4.5	Spis wykresów	104

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BOC	boceprewir
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
DCC	marskość niewyrównana (z ang. <i>decompensated cirrhosis</i>)
G1	Genotyp 1 HCV
G4	Genotyp 4 HCV
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	Interferon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFNα	interferon pegylowany alfa (peginterferon alfa)
PI	Inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
RBV	Rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	terapia zależna od odpowiedzi (z ang. <i>Response Guided Therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	symeprewir
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Niniejsza analiza stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2014 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2015 r. (MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA).

Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r., tj. brak refundacji symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w rozważanym wskazaniu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego), w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia programu.

Ze względu na pełne finansowanie leczenia pWZW C z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Olysio® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego, publikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące refundacji leków przeciwwirusowych oraz ankietę własną uzupełnioną przez ekspertów klinicznych. Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków przeciwwirusowych (inhibitorów proteazy, interferonów pegylowanych alfa i rybawiryny), koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty leczenia działań niepożądanych oraz monitorowania i leczenia objawowego WZW C. Ze względu na krótki horyzont analizy nie było możliwe uwzględnienie długookresowych oszczędności kosztów powikłań marskości, wynikających ze zwiększenia odsetka wyleczeń w populacji docelowej.

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi 9 110,00 zł i jest zgodna z ceną obowiązującą w aktualnie realizowanym programie lekowym w ramach schematu trójlekowego (MZ 23/04/0215). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknie- nia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Roczną liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach:

- Na podstawie danych NFZ o historycznym zużyciu interferonów w leczeniu WZW typu C oraz danych otrzymanych od polskich ekspertów, określono roczną liczbę terapii z zastosowaniem interferonów u chorych z genotypami

1 i 4 HCV (łącznie [REDACTED] osób, w tym G1 – [REDACTED] i G4 – [REDACTED])

- W oparciu o przeprowadzony przegląd literatury, oszacowano odsetek chorych u których występują przeciwwskazania do zastosowania lub nietolerancja interferonu ([REDACTED] w wariacie podstawowym oraz odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] w wariantach: minimalnym i maksymalnym). Na podstawie tego odsetka oraz liczby leczonych rocznie IFN, obliczono roczną liczbę chorych z genotypami 1 i 4, którzy nie kwalifikują się do terapii interferonem, tj. roczną liczebności populacji docelowej ([REDACTED] **osób w wariacie podstawowym** oraz odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] osób w wariantach: minimalnym i maksymalnym).

Liczebność populacji leczonej SMV+SOF±RBV

W scenariuszu nowym, w związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Olysio®, strategia SMV+SOF±RBV będzie zastępowała dotychczas stosowaną w populacji docelowej strategię postępowania, polegającą na obserwacji i leczeniu objawowym (bez aktywnej terapii przeciwwirusowej). W analizie przyjęto, że docelowy udział terapii bez interferonu, wynoszący 100%, zostanie osiągnięty w drugim roku refundacji. Tempo osiągnięcia docelowego udziału w pierwszym roku założono na poziomie równym osiągniętemu przez obecnie refundowane inhibitory proteazy – telaprewir i boceprewir – w analogicznej sytuacji, tj. w pierwszym roku po ich wprowadzeniu do programu lekowego ([REDACTED]).

Ostatecznie, prognozowana w wariacie podstawowym liczba pacjentów objętych leczeniem SMV+SOF±RBV wynosi [REDACTED] **osób** w pierwszym roku i [REDACTED] **osób** w drugim roku programu.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z pWZW C spowoduje umiarkowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych dwóch lat od zakładanego uruchomienia programu.

Należy podkreślić, że na podstawie wytycznych EASL, terapia SIM/SOF stanowi jedyną opcją reterapii dla chorych z genotypami 1 i 4 po niepowodzeniu leczenia SOF/LDV (Harvoni). Tym samym brak refundacji dla sofosbuwiru jako pojedynczej cząsteczki zamyka drogę refundowanego leczenia bezinterferonowego dla tych pacjentów.

Oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości, uzyskiwane w wyniku zastosowania skutecznego leczenia przeciwwirusowego, będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z nieznannej przyszłej ceny sofosbuwiru w warunkach polskich, w tym ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, oraz stopnia zaawansowania postępowania refundacyjnego w zakresie produktu leczniczego Sovaldi® (sofosbuwir). Mając jednak na uwadze pilną potrzebę wdrożenia leczenia bezinterferonowego dla najbardziej potrzebującej grupy pacjentów, dla których w obecnej sytuacji nie ma żadnej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej, na potrzeby analizy przyjęto, iż zarówno symeprewir jak i sofosbuwir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie.

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

Metodyka

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Olysio® w terapii bez interferonu będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego [REDAKTOR] z uwzględnieniem RSS, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne trastuzumab (Herceptin®) i rytuksymab (Mabthera®). Wybór leków jest uzasadniony wygaśnięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych i przewidywanym pojawieniem się w najbliższych latach produktów biopodobnych.

Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania możliwe jest uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego [REDAKTOR]. Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w

analizie wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika [REDAKTOR]

Wnioski

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązanie pozwoli na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Olysio®.

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	-
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.1.8
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 1.1.7.2
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 1.1.9
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.7.4
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.1.12.1
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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 o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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 o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 1.1.12.2.1, Rozdział 1.1.12.3.1
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 1.1.12.2.2, Rozdział 1.1.12.2.3, Rozdział 1.1.12.3.2, Rozdział 1.1.12.3.3
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 1.1.11
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 1.1.2-1.1.10
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	dostarczono arkusz elektroniczny w programie Microsoft Excel
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 1.1.5

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 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.	Nie dotyczy
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	-
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.1.12.2
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały 1.1.12.3
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
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
§ 7.1. Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit j ustawy, zawiera:	-
1) przedstawienie rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań;	Rozdział 2.4, Rozdział 2.5
2) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	Tabela 53-Tabela 59
3) wyszczególnienie wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 2.4
4) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.	dostarczono arkusz elektroniczny w programie Microsoft Excel (zakładka 'AR' w modelu BIA)
2. Jeżeli rozwiązania, o których mowa w ust. 1 pkt 1, obejmują tworzenie odrębnych grup limitowych dla refundowanych technologii, analiza racjonalizacyjna zawiera wskazanie dowodów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1 Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Analiza, wykonana na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2014 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2015 r. (MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA).

1.1.2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania produktu Olysio® w terapii bez interferonu (schemat SMV+SOF±RBV);
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub u których nie może zostać zastosowany interferon) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Olysio®.

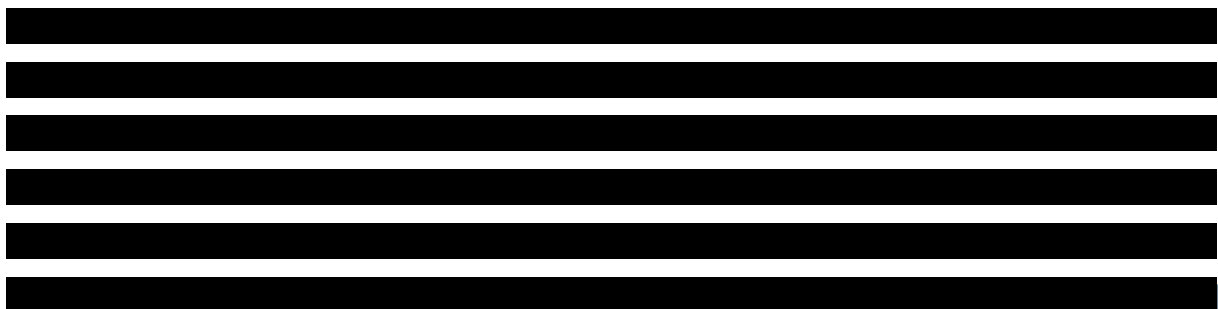
Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Olysio® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego, publikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące refundacji leków przeciwwirusowych oraz ankietę własną uzupełnioną przez ekspertów klinicznych. Wyniki i wzór ankiety przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 4.1).

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Olysio® do grupy limitowej

Produkt leczniczy Olysio® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, jednak wyłącznie w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną (załącznik B.2. do *MZ 23/04/2015*). Produkt leczniczy zawierający sofosbuwir (Sovaldi®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Propozycja Wnioskodawcy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Olysio® o terapię bezinterferonową w ramach wnioskowanego programu lekowego (*PPL Olysio 2015*). Zakłada się, że w ramach wskazania do leczenia bez interferonu (schemat SMV+SOF±RBV) będzie jednocześnie refundowany sofosbuwir, w przypadku którego toczy się oddzielne postępowanie w zakresie złożonego wniosku refundacyjnego.



Ze względu na fakt, że na chwilę obecną produkt leczniczy Olysio® objęty jest odrębną grupą limitową („1132.0, inhibitory proteazy – symeprewir”), wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego spowoduje wyłącznie poszerzenie wskazań refundacyjnych dla symeprewiru, bez wpływu na kwalifikację do grupy limitowej. Innymi słowy, po wnioskowanym rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla Olysio® o terapię bez interferonu, symeprewir będzie nadal objęty istniejącą grupą limitową 1132.0.

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® w programie leczenia pWZW C podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® w terapii pWZW C.

Cena zbytu netto	9 110,00 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa („1132.0, inhibitory proteazy – symeprewir”)
	[Redacted content]

Produkty lecznicze zawierające rybawirynę (Copegus®; Rebetol®) są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (MZ 23/04/2015).

1.1.4 Perspektywa analizy

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

1.1.5 Horyzont czasowy

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Olysio® w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono IV. kwartał 2015 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od IV. kwartału 2015 r. do III. kwartału 2017 roku.

1.1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny, zgodny z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r.), zgodnie z którym produkt leczniczy Olysio® nie jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem). Z uwagi na brak możliwości do zastosowania opcji terapeutycznej, w chwili obecnej chorzy z populacji docelowej nie otrzymują aktywnego leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo). W analizie nie uwzględniono innych schematów leczenia bez interferonu z zastosowaniem leków bezpośrednio działających na wirusy (w tym wymienionych w rekomendacjach *PGE HCV 2014* schematów: sofosbuwir + rybawiryna przez 24 tyg. oraz daklataswir +sofosbuwir ± rybawiryna przez 24 tyg.), gdyż terapie te są obecnie nierefundowane i nie są ujęte we wnioskowanym projekcie programu lekowego.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu Olysio® w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem). W scenariuszu nowym strategia SMV+SOF±RBV stopniowo przejmuje udział dotychczas stosowanej opcji postępowania (obserwacja i leczenie objawowe WZW C, bez aktywnej terapii przeciwwirusowej).

1.1.7 Populacja docelowa i liczebność leczonych w programie

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” z zastosowaniem produktu Olysio® przedstawiono w projekcie opisu programu (*PPL Olysio 2015*).

W celu oszacowania rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do zastosowania produktu Olysio® we wskazaniu leczenia bez interferonu, wykonano szybki przegląd literatury (badania epidemiologiczne i kliniczne, artykuły poglądowe, raporty HTA dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego). Dodatkowo, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane otrzymane od Polskiej Grupy Ekspertów HCV na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (*AOTM-RK-4351-1/2012*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.1.7.1 Tło epidemiologiczne

Wirus zapalenia wątroby typu C jest czynnikiem etiologicznym ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u większości zakażonych HCV, wg różnych źródeł u 55-85% (*Stępień 2011*). Jest to trwająca ponad 6 miesięcy choroba, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). Możliwa jest samoistna eliminacja wirusa, jednakże rocznie występuje zaledwie u około 0,02% chorych. Przewlekłe WZW C jest schorzeniem o powolnej progresji, której przebieg zależy od dynamiki włóknienia wątroby oraz marskiej przebudowy. Do powikłań wątroby należą marskość wątroby, choroby autoimmunologiczne i związane z kompleksami immunologicznymi oraz rak wątrobowokomórkowy (*Juszczuk 2014*). Standardowe leczenie interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczne (tj. prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR, definiowanej jako uzyskanie ujemnego wyniku oznaczenia HCV-RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) u około 33-42% pacjentów zakażonych genotypem 1 oraz u 80-90% zakażonych genotypami 2 i 3. Biorąc pod uwagę częstsze występowania zakażeń genotypem 1 w Polsce (ok. 80% wszystkich rozpoznań; *Panasiuk 2013*) ocenia się, że nieskuteczność leczenia przeciwwirusowego dotyczy około połowy wszystkich zakażonych HCV (*Parfieniuk 2009*).

Szacuje się, że zakażenie WZW C dotyczy około 2% populacji ludzkiej na świecie, zaś jego częstość waha się w zależności od regionu świata od <1% w Europie Północnej do 15-20% w Egipcie (*Parfieniuk 2009*). Rozpowszechnienie WZW C w krajach europejskich wynosi od 0,1% w krajach skandynawskich do 6% w Rumunii, jednakże w niektórych obszarach może osiągnąć nawet 20% (*Flisiak 2011*). W Polsce rozpowszechnienie wirusa zapalenia wątroby typu C w populacji ogólnej wynosi 0,9% do 4% populacji ogólnej. Próbkę wyjaśnienia różnic w rozpowszechnieniu wirusa HCV w Polsce podjęto w badaniu *Stępień 2011*. W tym celu wykonano przegląd bazy danych Medline włączając badania epidemiologiczne opublikowane w latach 2000-2009 w których analizowano rozpowszechnienie HCV w Polsce. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie opublikowanych badań zidentyfikowanych w *Stępień 2011*.

Tabela 2. Badania rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV w Polsce w latach 1999-2009 (na podstawie Stępień 2011).

Źródło	Populacja	Zasięg geograficzny / rok	Rozpowszechnienie	% potwierdzonych zakażeń
<i>Bielakowski 2000</i>	Ochotnicy, populacja ogólna; średni wiek: 43,0±15,6 (1-88 lat); 70,1% kobiet; n = 2561	Gdańska, Polska; 1999	1,87%	65% (HCV RNA)
<i>Czerwiński 2007</i>	Zmarli potencjalni dawcy organów, populacja ogólna; n = 2857	Polska; 2001-2005	2,6%	Bd
<i>Braczkowska 2006</i>	Studenci medycyny (n = 566) i studenci uczelni niemedycznych (n = 517); średni wiek: 23,3;22,8; odsetek kobiet: 63,3%; 72,6%	Katowice; 2003-2004	1,4% (st. med.) 1,9% (st. nmed)	Potw. Western-blot 29% (3/17)
<i>Borzęcka 2007</i>	Ochotnicy, grupa ryzyka wyłoniona na podstawie ankiety (n = 143); średnia wieku 48,6; odsetek kobiet 68,5%	Województwo opolskie; 2006	2,09%	100% (HCV RNA) (3 osoby)
<i>Gańczak 2009a</i>	Pacjenci 4 oddziałów chirurgicznych (zabiegi planowane 77%), n = 400; mediana wieku: 51 lat (19-93 lat); odsetek kobiet: 48,7%	Szczecin; 2006-2007	1,5%	Bd
<i>Aniszewska 2009</i>	Kobiety ciężarne; n = 544; średni wiek: 29,9 lat	Województwo mazowieckie; 2007-2008	2,02%	Bd
<i>Gańczak 2009b</i>	Pacjenci 16 oddziałów zabiegowych (zabiegi planowane 72%); n = 1652; mediana wieku: 49 lat (14-93 lat); odsetek kobiet: 68%	Województwo zachodnio-pomorskie; 2008-2009	0,9%	bd
<i>Zagożdżon 2009</i>	Pracownicy ochrony zdrowia, n = 4248; średni wiek: 41,9 lat; odsetek kobiet: 85,5%	Województwo pomorskie, Polska Płn; 2005-2009	1,3%	Bd
<i>Seyfried 2005; Brojer 2005</i>	Dawcy krwi: ogółem (n = 4233119) pierwszorazowi (n = 1713288) wielokrotni (n = 2519831)	Polska; 1994-2003	0,48% 0,86% 0,23%	18% (HCV RNA, 2003 r.)

Zdaniem autorów opracowania *Stępień 2011* przeprowadzone do 2009 roku badania miały ograniczony zasięg terytorialny i duży potencjał błędów systematycznych, a głównym problemem większo-

ści prac była stroniczość doboru ochotników i przyjmowanych do szpitali / poradni oraz błędna klasyfikacja chorych (brak potwierdzeń wykrytych zakażeń) (*Stępień 2009*).

Kolejną próbę ustalenia poziomu rozpowszechnienia zakażeń HCV oraz określenia dodatkowej wartości predykcji badań przesiewowych ELISA w Polsce podjęli autorzy opracowania *Godzik 2012*. W latach 2010-2011 do badania włączono 4 822 dorosłe osoby, które były hospitalizowane na oddziałach chirurgii ogólnej i urazowo-ortopedycznej w województwach lubelskim, mazowieckim (również na oddziale laryngologicznym), świętokrzyskim, warmińsko-mazurskim i wielkopolskim. Badanie polegało na pobraniu krwi żyłnej oraz wypełnieniu anonimowej ankiety. W surowicy wykonano oznaczenie obecności przeciwciał anti-HCV przy użyciu testu ELISA IV generacji (dwa powtórzenia) oraz za pomocą metody Western Blot (WB). Jako wynik dodatni uznano powtarzalnie reaktywny wynik testu ELISA potwierdzony metodą WB. W celu oszacowania rozpowszechnienia anti-HCV w populacji ogólnej Polski wykonano standaryzację bezpośrednią ze względu na grupę wiekową (<30, 30-49, 50-69, ≥70), płeć i miejsce zamieszkania (miasto, wieś) do populacji Polski z 2010 r. (wg danych Głównego Urzędu Statystycznego na VI 2010 r.). Obecność przeciwciał anti-HCV po jednokrotnym oznaczeniu testem ELISA wykryto u 92 (1,91%) pacjentów. Dwukrotnie reaktywny wynik testu przesiewowego uzyskano w 46 z 92 (50%) przypadków. W odniesieniu do całej zbadanej grupy odsetek ten stanowi 0,95%. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko swoistym antygenom wirusa HCV potwierdzona w teście WB wykryto u 54 (1,12%) pacjentów. Standaryzowany do populacji Polski w 2010 r. wskaźnik rozpowszechnienia przeciwciał przeciwko HCV wyniósł 0,86% (95% przedział ufności: 0,59% -1,14%), co stanowi około 270 000 dorosłych (*Godzik 2012*).

Kolejne badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia zakażeń wirusem HCV przeprowadzone zostało w populacji pacjentów i pracowników służby zdrowia. Na potrzeby pracy *Flisiak 2011* między październikiem 2009, a lutym 2010 roku przebadano w kierunku występowania przeciwciał anti-HCV próbki serum pobrane od 26 057 wolontaryjnie uczestniczących w badaniu pacjentów i pracowników kilku dużych placówek służby zdrowia – szpitali i przychodni (w tym Poradni dla nosicieli HIV) niezwiązanych z leczeniem WZW i chorób wątroby. Wśród osób z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała anti-HCV przeprowadzono dodatkowe testy na obecność HCV RNA, a 18 233 spośród wszystkich uczestników badania dodatkowo wypełniło anonimowy kwestionariusz, którego celem było ustalenie możliwych czynników ryzyka zakażenia wirusem HCV. Badanie *Flisiak 2011* jest najbardziej wiarygodną próbą oszacowania rozpowszechnienia HCV w Polsce. Jest to badanie ogólnopolskie, przeprowadzone na stosunkowo dużej liczbie uczestników, w którym nie ustalono żadnych ograniczeń odnośnie doboru populacji, natomiast włączono m.in. reprezentatywną próbę pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Obliczone w badaniu rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wyniosło

dla całej populacji 1,9%, z czego u 31% potwierdzono obecność HCV RNA. Oznacza to, że u około 230 000 osób w Polsce występuje aktywne zakażenie wyrażone obecnością HCV RNA, wymagające potencjalnie wdrożenia leczenia. Z uwagi na bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg choroby wiele przypadków pozostaje jednak niewykrytych.

Dane dotyczące dynamiki występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce są publikowane przez Państwowy Zakład Higieny w „Meldunkach o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce” oraz rocznych biuletynach „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” od roku 1997 (odkąd rozpoczęto rejestrację WZW C jako odrębnej jednostki chorobowej). Do 2005 roku rejestrowano wyłącznie przypadki objawowe. Do 2004 roku liczba rocznie zgłaszanych zachorowań była na ogół poniżej 2 000 rozpoznań. W latach 2005-2006 zarejestrowano wzrost do około 300 zachorowań na rok, po czym w latach 2007-2009 wystąpił spadek do ok. 2 000 przypadków. W liczbie tej ujęte są zarówno zakażenia świeże, jak i nabyte w przeszłości, wykrywane przypadkowo, lub w późnej objawowej fazie rozwoju WZW C (*Stępień 2011*).

Od 2006 roku zaczęto także zgłaszać wszystkie – także bezobjawowe – nowo wykryte przypadki HCV. Ich liczba w latach 2006-2008 wynosiła kolejno 5 305, 10 234 i 8 952. Po uściśleniu w 2009 r. definicji opartej wyłącznie na kryteriach laboratoryjnych, roczna liczba zachorowań utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie (średnio ok. 2,2-2,6 tys. przypadków rocznie; Tabela 4).

Obecnie, ze względu na konieczność zapewnienia porównywalności z danymi z wcześniejszych lat, wszystkie przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu C są w Polsce kwalifikowane równocześnie w oparciu o dwie definicje: wprowadzoną z 2009 roku oraz definicję przypadków objawowych wprowadzoną w 2005 r. (*PZH Definicje 2011*). Zgodnie z najnowszą definicją z 2009 roku notowane są przypadki potwierdzone za pomocą co najmniej jednego z dwóch kryteriów laboratoryjnych: 1) wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi, lub 2) wykazanie przeciwciał swoistych dla HCV potwierdzone innym testem w kierunku obecności przeciwciał; jednocześnie obraz kliniczny nie ma znaczenia, w przeciwieństwie do definicji przypadku z 2005 r. gdzie podstawą diagnostyki jest obraz kliniczny – odpowiadający zapaleniu wątroby (np. ostre pojawienie się objawów i żółtaczk lub wzrost aktywności transaminaz; *PZH Definicje 2011*). Należy zauważyć, że powyższe definicje nie wykluczają się wzajemnie, a przypadki spełniające kryteria obu definicji są wykazywane dwukrotnie w sprawozdaniach (MZ-56) o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach.

Dane PZH o zgłoszonych rozpoznanych przypadkach WZW typu C wg definicji przypadku z 2005 i 2009 roku przedstawiono w poniższych tabelach, wykorzystując następujące publikacje: *PZH 1998, PZH Biuletyn 2000, PZH Biuletyn 2001, PZH Biuletyn 2002, PZH Biuletyn 2003, PZH Biuletyn 2004, PZH Biuletyn 2005*.

letyn 2005, PZH Biuletyn 2006, PZH Biuletyn 2007, PZH Biuletyn 2008, PZH Biuletyn 2009, PZH Biuletyn 2010, PZH Biuletyn 2011, PZH Biuletyn 2012, PZH Biuletyn 2013, PZH 2014.

Tabela 3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (B17.1; B18.2) wg definicji przypadku z 2005 roku – liczba zachorowań i zapadalność.

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2013*	583	714	646	758	2701	7,02
2012	555	588	518	631	2292	5,95
2011	522	561	584	671	2338	6,07
2010	509	527	520	555	2111	5,53
2009	522	450	490	477	1 939	5,08
2008	583	626	514	630	2 353	6,17
2007	767	651	579	756	2 753	7,22
2006	687	710	758	794	2 949	7,73
2005	715	815	700	767	2 997	7,85
2004	521	530	480	626	2 157	5,65
2003	543	525	491	696	2 255	5,90
2002	477	493	457	551	1 978	5,17
2001	475	564	425	489	1 953	5,05
2000	572	527	441	546	2 086	5,4
1999	451	486	444	607	1 988	5,14
1998					1 560	4,03
1997					998	2,58

* wstępne dane.

Zgodnie z definicją przypadku przyjętą w 2005, roku według wstępnych danych prezentowanych w Biuletynach PZH w 2013 roku rozpoznano 2 701 przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu C, co odpowiadało zapadalności na poziomie 7,02/100 000 mieszkańców.

Tabela 4. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku przyjętej w 2009 roku – liczba zakażeń i zapadalność.

Lata	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2013*	550	678	625	789	2642	6,86
2012	526	604	488	647	2265	5,88
2011	500	530	553	658	2241	5,82
2010	519	552	541	566	2178	5,70
2009	430	463	523	475	1 891	4,96

* wstępne dane.

Zgodnie z definicją przypadku przyjętą w 2009 roku według wstępnych danych prezentowanych w Biuletynach PZH w 2013 roku rozpoznano 2 642 przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu C, co odpowiadało zapadalności na poziomie 6,86/100 000 mieszkańców.

Wg danych Polskiej Grupy Ekspertów HCV, około 200 000 dorosłych mieszkańców Polski wymaga pilnego zdiagnozowania i leczenia zakażeń HCV. Szacunkowa liczba chorych zdiagnozowanych w okresie dostępności terapii zakażeń HCV wynosi około 30 000, co oznacza wskaźnik rozpoznawalności na poziomie 15% (PGE HCV 2014).

1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii oraz stopnia zaawansowania włókienienia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Roczną liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach:

- Na podstawie danych NFZ o historycznym zużyciu interferonów w leczeniu WZW typu C oraz danych otrzymanych od polskich ekspertów, określono roczną liczbę terapii z zastosowaniem interferonów u chorych z genotypami 1 i 4 HCV (n_{IFN})
- W oparciu o przeprowadzony przegląd literatury, oszacowano odsetek chorych u których występują przeciwwskazania do zastosowania lub nietolerancja interferonu (p_{no_IFN}). Na podstawie tego odsetka oraz liczby leczonych rocznie IFN, obliczono roczną liczbę chorych z genotypami 1 i 4, którzy nie kwalifikują się do terapii interferonem, równoznaczną z populacją docelową ($n_{pop_docelowa} = n_{IFN} \cdot \frac{p_{no_IFN}}{1-p_{no_IFN}}$).

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów obliczeniowych przedstawiono w dalszej części rozdziału.

1.1.7.2.1 Roczna liczba leczonych interferonami (genotyp 1 lub 4 HCV)

Oszacowanie skumulowanej liczby dotychczas rozpoznanych chorych na przewlekłe WZW C, kwalifikujących się rocznie do leczenia przeciwwirusowego, jest obarczone znaczną niepewnością z uwagi na nieznaną dokładnie liczbę wszystkich rozpoznanych zakażeń HCV oraz w szczególności odsetka chorych, u których rozwinęło się zakażenie przewlekłe. Z tego względu bardziej wiarygodne od oszacowań epidemiologicznych wydaje się oparcie na danych dotyczących zapotrzebowania na leczenie przeciwwirusowe w ostatnich latach w Polsce. Wskutek zwiększenia (począwszy od 2007-2008 roku) środków na finansowanie programu leczenia przewlekłego WZW typu C przez Narodowy Fundusz Zdrowia, od kilku lat ogólna sytuacja w dostępności do terapii uległa znaczącej poprawie. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba osób oczekujących na leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C według stanu na koniec grudnia 2013 wynosiła 2 831 osób, zaś mediana średniego czasu oczekiwania wynosiła 11 dni. W 48% komórek realizujących program leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C średni czas oczekiwania wynosił 0 dni, co wskazuje że ograniczenia w dostępności do leczenia w niektórych ośrodkach są związane z wydajnością systemu.

Oszacowanie liczby rocznych terapii przeciwwirusowych przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków stosowanych w programach lekowych, publikowanych comiesięcznie przez Narodowy Fundusz Zdrowia w formie komunikatów DGL. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań preparatów interferonów pegylowanych alfa w ostatnim pełnym roku kalendarzowym (2013 r.) oraz opisanych poniżej założeń dotyczących średniego dawkowania, czasu trwania terapii i struktury występowania genotypów G1/4 i G2/3 w populacji leczonych oszacowano, że aktualne zużycie leków w programie leczenia WZW C odpowiada pełnej terapii 2 962 chorych, w tym 2 518 chorych z genotypami 1 lub 4. Kalkulację przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5. Oszacowanie rocznego zużycia pegylowanego interferonu w programie leczenia WZW C.

Schemat terapii przeciwwirusowej	Liczba zrefundowanych jednostek [mcg] – wszystkie wskazania *	% stosowania w WZW C	Liczba zrefundowanych jednostek [mcg] – WZW C	zużycie [mcg] / tydzień ***	Liczba zrefundowanych tygodni terapii – WZW C
Peginterferon alfa-2a	21 394 950	75% **	16 046 213	180	89 146
Peginterferon alfa-2b	3 519 565	100%	3 519 565	112	31 399
Łącznie	24 914 515		19 565 778		120 545

* Peginterferon alfa-2a: WZW B i C; Peginterferon alfa-2b: WZW C

** pozostałe 25% - terapia WZW B (Borek 2012 na podst. danych NFZ)

*** zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym oraz strukturą masy ciała pacjentów z SMPT

Tabela 6. Kalkulacja rocznej liczby terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem PR, w podziale na genotyp HCV.

Parametr	Genotyp 1/4	Genotyp 2/3	Źródło / uzasadnienie
długość terapii jednego chorego	44 tyg.	22 tyg.	Genotyp 1 - dane z rejestru SMPT (Aestimo 2012a); ze względu na identyczne schematy leczenia w G1 i G4, czas leczenia dla genotypu 4 założono jak dla G1; Zalecany czas leczenia w genotypach 2 i 3 jest dwukrotnie krótszy niż w G1/4 (PPL Olysio 2015)
udział w liczbie leczonych [%]	85%	15%	Zgodnie ze strukturą występowania poszczególnych genotypów HCV w Polsce (G1 – 80%, G4 – 5%; Flisiak 2012, Panasiuk 2013)
udział w zużyciu leku [%]	91,89%	8,11%	kalkulacja na podstawie powyższych danych: (91,89%=44×85%/(44×85%+22×15%))
liczba tygodni terapii	110 771	9 774	kalkulacja na podstawie powyższych danych: iloczyn liczby tygodni terapii WZW C (120 545, zob. Tabela 5) i udziału genotypów w zużyciu (G1/4 – 91,89%, G2/3 – 8,11%)
liczba pacjento-terapii	2 518, w tym: G1 – 2 370 G4 – 148	444	kalkulacja na podstawie powyższych danych: iloraz liczby tygodni leczenia (G1/4 – 110 771, G2/3 – 9 774) i średniego czasu leczenia (G1/4 – 44 tyg., G2/3 – 22 tyg.)
liczba pacjento-terapii - wszystkie genotypy		2 962	Suma liczby terapii G1/4 i G2/3

* dane Polskiej Grupy Ekspertów HCV.

Oszacowana liczba rocznych terapii przeciwwirusowych wynosi 2 962, z czego 2 370 przypada na populację z genotypem 1, a 148 – na chorych z genotypem 4 HCV. Biorąc pod uwagę, że pacjenci pediatryczni stanowią zaniedbywalny odsetek wszystkich leczonych (NFZ 2009, NFZ Uchwała 20/2014) założono, że oszacowana populacja dotyczy dorosłych pacjentów z pWZWC.

Należy zwrócić uwagę, że w połowie 2013 roku do programu lekowego dodano dwa inhibitory proteazy – telaprewir i boceprewir, stosowane w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Średni czas stosowania peginterferonu alfa w terapii trójlekowej jest nieco krótszy niż dla terapii dwulekowej, co wynika z możliwości skrócenia terapii u chorych z wczesną odpowiedzią wirusologiczną, wcześniej nieleczonych (TPV, BOC) oraz nawrotem (tylko TPV), w schematach zależnych od odpowiedzi (RGT). Ponieważ skrócenie terapii w schematach RGT następuje najwcześniej po 24-28 tygodniu, a leczenie trójlekowe wprowadzono w praktyce w czerwcu 2013 r., efekt skrócenia czasu leczenia PR

w populacji nie jest zauważalny w okresie 2013 r. W związku z tym, wykorzystanie w powyższych oszacowaniach średniego czasu terapii peginterferonem na poziomie 44 tyg. (tj. terapii dwulekowej wg rejestru SMPT) było uzasadnione.

Celem walidacji uzyskanej liczebności przeprowadzono alternatywne oszacowanie liczby leczonych, opierając się na danych dotyczących liczby osób objętych terapią przeciwwirusową w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dane, pochodzące z NFZ i dostarczone przez Polską Grupę Ekspertów HCV na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (AOTM-RK-4351-1/2012), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Chorzy z przewlekłym WZW typu C włączeni do programu terapeutycznego.

Lata	2001-2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba chorych	~ 2000	1 266	1 794	5 030	4 331	7 720	6 072	6 100	6 000

Od 2009 roku obserwuje się stabilizację liczby chorych objętych leczeniem w ramach programu na poziomie 6 000 pacjentów rocznie. Analiza wydatków płatnika publicznego na preparaty pegylowanych interferonów po 2011 roku wskazuje na utrzymanie tego trendu w kolejnych latach.

Zgodnie z wynikami najnowszego badania dotyczącego rozpowszechnienia genotypów HCV w Polsce w latach 2003-2012, przeprowadzonego w populacji 14 651 pacjentów z 22 placówek zajmujących się diagnozą WZW C, genotyp 1 występuje u ok. 80% chorych, a genotyp 4 u dalszych 5% zakażonych HCV (Panasiuk 2013). Zakładając, że proporcjonalnie 80% terapii przeciwwirusowych dotyczy pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV, szacunkowa roczna liczbę pacjentów z genotypem 1, leczonych corocznie w programie, wynosi 4 800.

Przedstawione liczebności obejmują wszystkich pacjentów uczestniczących w programie w okresie danego roku, wliczając chorych włączanych do leczenia w danym roku oraz pacjentów, którzy kontynuują terapię rozpoczętą w poprzednim roku. Tym sposobem liczba 4 800 pacjentów z genotypem 1 HCV objętych rocznie leczeniem w ramach programu, nie jest równoznaczna z 4 800 pełnymi pacjentoterapiami w danym roku. Zakładając, że standardowa terapia przeciwwirusowa chorych z genotypem 1 HCV trwa około roku (wg danych z SMPT jest to ok. 44 tyg.), a przepływ chorych w programie jest równomierny w czasie (tj. pacjenci są włączani i wyłączani z leczenia tak, że całkowita liczba leczonych w danym punkcie czasu utrzymuje się na zbliżonym poziomie), szacunkowa liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (jak również liczba pełnych pacjentoterapii) stanowi około 50% liczby wszystkich uczestniczących rocznie w programie, tj. 2 400 chorych

Inne publikowane przez NFZ dane dotyczące liczby leczonych przeciwwirusowo są trudne do interpretacji i przełożenia na liczbę pacjento-terapii. W sprawozdaniu z działalności NFZ za 2013 r. podano, że liczba osób skreślonych w okresie styczeń-grudzień 2013 z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu” wyniosła 2 258 osób (NFZ 2013). Z kolei liczba osób otrzymujących świadczenie „Leki w programie lekowym - leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” wyniosła 7 111 w 2013 r. (NFZ Uchwała 5/2014) oraz 4 977 w pierwszej połowie 2014 r. (NFZ Uchwała 20/2014), przy czym są to wartości zsumowane dla poszczególnych komórek organizacyjnych, co może prowadzić do przeszacowania liczby unikalnych chorych w przypadku rozliczenia świadczenia u jednego chorego w kilku komórkach (np. poradni chorób zakaźnych i oddziału chorób zakaźnych). Powyższe liczebności uwzględniają zarówno chorych rozpoczynających leczenie w danym roku, jak i kontynuujących leczenie z poprzedniego roku, co dodatkowo utrudnia przełożenie na liczbę pełnych terapii.

Na podstawie danych statystycznych dotyczących przebiegu terapii 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a) obliczono, że w badanej populacji przeważali pacjenci wcześniej nieleczeni (n=586, 72%). Chorzy, którzy otrzymali uprzednio terapię przeciwwirusową stanowili 28% badanych (n=227). Odsetki te wykorzystano w dalszych kalkulacjach analizy. Należy jednak podkreślić, że ze względu na jednakowy czas stosowania i schemat dawkowania SMV+SOF±RBV bez względu na wcześniejsze leczenie i genotyp, rozkład ten nie ma istotnego znaczenia dla obliczonych wydatków płatnika.

Oszacowaną liczebność populacji leczonych interferonami, w podziale na genotyp i linię leczenia, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Roczna liczebność populacji leczonej interferonami w podziale na linię leczenia i genotyp.

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
Liczba terapii / rok (wszystkie genotypy)	2 962	-	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
Genotyp 1			

Parametr	Roczna liczebność	Odsetek	Źródło
Liczba terapii / rok (Genotyp 1), w tym	2 370	80%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Genotyp 4			
Liczba terapii / rok (Genotyp 4), w tym	148	5%	<i>Panasiuk 2013, Flisiak 2012</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.1.7.2.2 Roczna liczba chorych (genotyp 1 lub 4 HCV) z przeciwwskazaniem do zastosowania interferonu lub udokumentowaną nietolerancją interferonu

W celu określenia częstości występowania przeciwwskazań do zastosowania interferonu w chorych z pWZW C, wykonano szybki przegląd badań epidemiologicznych w bazie Medline. Danych tych poszukiwano także w raportach HTA dla leków przeciwwirusowych stosowanych w terapii bez interferonu, publikowanych na stronach agencji NICE. Przegląd uzupełniono o wyniki własnego badania ankietowego, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wśród 5 polskich ekspertów (zob. Rozdział 4.1).

Badania epidemiologiczne

Większość spośród zidentyfikowanych badań epidemiologicznych dotyczyła szczególnych populacji chorych (zwłaszcza amerykańskich weteranów: *Lehman 2002, Butt 2005, Butt 2007, Bini 2005, Muir 2002, Rowan 2004, El-Serag 2002*), w których oszacowania częstości przeciwwskazań do leczenia przeciwwirusowego nie są reprezentatywne dla ogólnej populacji chorych z pWZW C. Na tym tle wyróżnia się badanie *Talal 2013*, którego celem było oszacowanie częstości przeciwwskazań do interferonu pegylowanego lub rybawiryny w ogólnej populacji chorych z WZW C w Stanach Zjednoczonych. Badanie polegało na retrospektywnej analizie kartotek medycznych z bazy *General Electric Centricity*, w której w 2011 roku znajdowały się dane na temat 21 948 827 pacjentów otrzymujących opiekę medyczną od 18 927 świadczeniodawców na terenie Stanów Zjednoczonych. Charakterystyka demograficzna chorych zarejestrowanych w bazie *General Electric Centricity* jest zbliżona do ogólnej specyfikacji populacji w Stanach Zjednoczonych. W ramach badania zidentyfikowano wszystkich chorych

z rozpoznaniem WZW C (wg klasyfikacji ICD-9-CM) w okresie od 1 stycznia 2004 roku do 31 grudnia 2009 roku. Różnice w charakterystyce populacji, u której wystąpiły przeciwwskazania oraz z brakiem przeciwwskazań obliczono za pomocą testu zgodności Chi-kwadrat Pearsona. Częstość oraz odsetek przeciwwskazań do interferonu pegylowanego / rybawiryny oszacowano jako udział na 1 000 osobo-miesiący. Spośród 71 622 pacjentów z rejestru *General Electric Centricity* z rozpoznaniem WZW C wszystkie kryteria włączenia do badania (m.in. dotyczące poprawności diagnozy WZW C) spełniało 45 690 chorych. W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania poszczególnych przeciwwskazań do stosowania peg-INF lub rybawiryny.

Tabela 10. Częstości występowania poszczególnych przeciwwskazań do stosowania peg-INF lub rybawiryny (Talał 2013).

Rodzaj przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami na końcu okresu obserwacji (n=45690)			
	N	%	Standaryzowana częstość na 1000 osobo-miesiący	Średnia okresu obserwacji [miesiące]
Jakiegokolwiek przeciwwskazania	7 903	17,3%	5,5	35,7
1 przeciwwskazanie	6 928	15,2%	4,8	35,3
2 przeciwwskazania	846	1,9%	0,6	38,2
3 przeciwwskazania	120	0,3	0,1	41,1
> 3 przeciwwskazań	9	<0,1	0	41,2
Niekontrolowane napady padaczkowe w wywiadzie	28	0,1	0	37,8
Niewyrównana marskość wątroby	569	1,2	0,4	34,8
Retinopatia (umiarkowana do ciężkiej)	6	0	0	34,1
Ciężka depresja z przypadkami prób samobójczych	1	0	0	14,2
Ostry zawał mięśnia sercowego	288	0,6	0,2	38,3
Hemoglobinopatie	69	0,2	0	36,1
Wiek (noworodki i dzieci)	232	0,5	0,2	35,4
Ostry zespół wieńcowy	59	0,1	0	41,9
Choroba afektywna dwubiegunowa	2 985	6,5	2,1	33,7
Liczba neutrofilów < 750/mm ³	557	1,2	0,4	40,9
Liczba płytek krwi < 50 000/mm ³	507	1,1	0,4	35,0
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	2 687	5,9	1,9	38,1
Przeszczep nerki w wywiadzie	149	0,3	0,1	44,0

Rodzaj przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami na końcu okresu obserwacji (n=45690)			
	N	%	Standaryzowana częstość na 1000 osobo-miesiący	Średnia okresu obserwacji [miesiące]
Przeszczep w wywiadzie (z wyłączeniem nerek/wątroby)	2	0	0	25,6
Alergia na interferon lub rybawiryneę	24	0,1	0	47,7
Ciąża [^]	858	1,9	0,6	33,4

[^] w przypadku ciąży u pacjentek zdarzenie mogło wystąpić więcej niż 1 raz.

Ogółem przeciwwskazania do stosowania peg-IFN lub rybawiryny stwierdzono u 17,3% chorych z analizowanej populacji N=45 690 pacjentów z WZW C – najczęstszymi były: choroba afektywna dwubiegunowa (6,5%) oraz niedokrwistość (5,9%).

W oparciu o powyższe dane, na potrzeby niniejszej analizy wykonano oszacowanie własne częstości przeciwwskazań do terapii IFN, z uwzględnieniem przeciwwskazań wymienionych w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV (*PPL Olysio 2015, PGE HCV 2014*), tj.:

- wywiad nadwrażliwości na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niewyrównana marskość wątroby,
- zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej,
- stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu,
- pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby,
- ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną,
- zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną,
- depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym,
- choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH,
- niedokrwistość,
- małopłytkowość,
- neutropenia.

Obliczenia wykonano w dwóch wariantach: w oszacowaniu minimalnym założono (zgodnie z dyskusją przedstawioną w *Talal 2013*), że przeciwwskazania hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia) są przeciwwskazaniami względnymi, tj. są często modyfikowalne poprzez zastosowanie odpowiedniej interwencji, obniżenie dawki leku itp. Innymi słowy, zdarzeń tych nie uwzględniono w obliczeniach jako przeciwwskazań do IFN. W oszacowaniu maksymalnym wszystkie przeciwwskazania traktowano jako bezwzględne. Z obliczeń wykluczono ponadto populację niemowląt, dzieci i kobiet w ciąży, gdyż kryteria te stanowią przeciwwskazania do leczenia zarówno IFN jak i SMV+SOF. Założono także, że częstości przedstawione w *Talal 2013* obejmują również przypadki nietolerancji interferonu (jedno z przeciwwskazań w badaniu stanowiła alergia na interferon). Wyznaczone na tej podstawie częstości przeciwwskazań/nietolerancji interferonu wyniosły odpowiednio:

- 9,3% (oszacowanie minimalne z pominięciem przeciwwskazań modyfikowalnych)
- 15,6% (oszacowanie maksymalne)

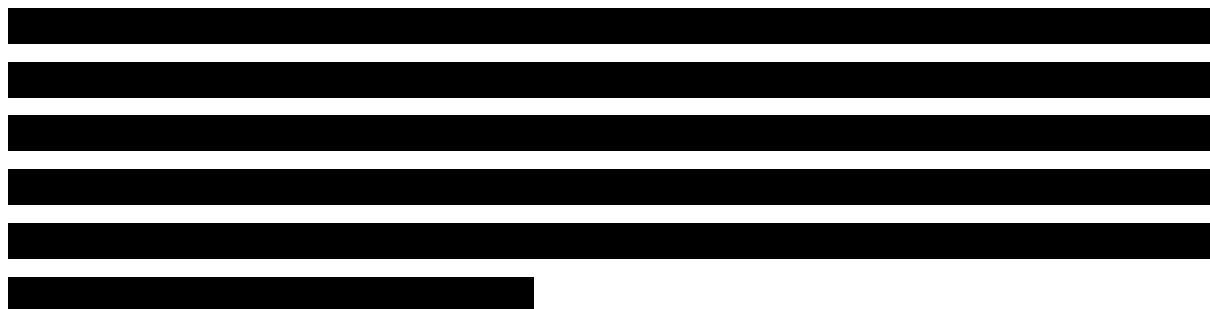
Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym wpływu na budżet produktu Olysio® (zakładka „*Talal.2013*”).

Oszacowania z analiz NICE

Na stronach brytyjskiej agencji NICE zidentyfikowano dwa raporty HTA, dotyczące stosowania leków bezpośrednio działających na wirusy w terapii bez interferonu – symeprewiru (*STA SMV 2014*) i sofosbuwiru (*STA SOF 2014*). W analizach wnioskodawców (producentów leków Olysio® i Sovaldi®) przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej dla różnych schematów z zastosowaniem ww. leków, w tym dla wskazań w terapii bez interferonu. Podobnie jak w niniejszej analizie, elementem składowym oszacowania była częstość występowania przeciwwskazań do zastosowania interferonu lub nietolerancji IFN.

W oszacowaniu angielskich ekspertów z zakresu chorób zakaźnych (z ang. *Key Opinion Leaders, KOL*), spośród chorych w stadiach włóknienia F3-F4, u 17,5% stwierdza się przeciwwskazania do zastosowania lub nietolerancję interferonu (*STA SMV 2014*). Z kolei w analizie wnioskodawcy dotyczącej zastosowania terapii SOF w populacji chorych z pWZW C, w oparciu o dane Krajowego Urzędu Statystycznego (z ang. *The Office of National Statistics, ONS*) oraz Agencji Ochrony Zdrowia (z ang. *Health Protection Agency, HPA*) przyjęto, że u 14% spośród chorych z pWZW C, którzy są pod opieką lekarską nie należy stosować interferonu (*STA SOF 2014*).





Zestawienie zbiorcze

Zidentyfikowane oszacowania częstości występowania przeciwwskazań do stosowania interferonu u chorych z pWZW C podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zestawienie dostępnych danych dotyczących częstości występowania przeciwwskazań do stosowania interferonu u chorych z pWZW C.

Źródło	Wartość
Talal 2013 (oszacowanie minimalne, z uwzględnieniem przeciwwskazań bezwzględnych)	9,3%
████████████████████	████
STA SOF 2014 (NICE)	14%
Talal 2013 (oszacowanie maksymalne, z uwzględnieniem wszystkich przeciwwskazań)	15,6%
STA SMV 2014 (NICE)	17,5%

W wariantcie podstawowym BIA przyjęto wartość środkową z dostępnych oszacowań (████), natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym – wartości skrajne (odpowiednio █████ i █████).

Przyjętą jako podstawową częstość występowania przeciwwskazań/nietolerancji IFN uznano za najbardziej racjonalną i obiektywną z uwagi na to, że stanowi wartość pośrednią między skrajnymi oszacowaniami zidentyfikowanymi w literaturze (ok. █████), w szczególności minimalnym i maksymalnym odsetkiem z wiarygodnego badania epidemiologicznego na ogólnej populacji z WZW C (Talal 2013). Oszacowanie równe █████ jest jednocześnie bardziej konserwatywne od przedstawionego przez polskich ekspertów (████). Niepewność związaną z oszacowaniem tego – kluczowego dla analizy – parametru epidemiologicznego obrazują wyniki uzyskane w wariantach skrajnych BIA.

1.1.7.2.3 Roczna liczebność populacji docelowej - podsumowanie

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie kolejnych etapów kalkulacji rocznej liczebności populacji docelowej do zastosowania SMV+SOF±RBV w wariantcie podstawowym.

Tabela 12. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy.

Parametr	Odsetek	Roczna liczebność	Źródło
Liczba leczonych interferonami / rok (Genotyp 1 i 4)	-	■	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
Liczba chorych z przeciwwskazaniem do zastosowania interferonu lub udokumentowaną nietolerancją interferonu	■	■	Wartość średnia z dostępnych oszacowań (STA SOF 2014; zob. Rozdział 1.1.7.2.2)
Roczna liczebność populacji docelowej dla SMV+SOF±RBV – wariant podstawowy		■	

* odsetek spośród wszystkich kandydatów do leczenia przeciwwirusowego (tj. sumy pacjentów leczonych IFN i nie kwalifikujących się do IFN); stąd liczbę chorych z przeciwwskazaniami/nietolerancją IFN obliczano jako: $2\,518 \times 14\% / (100 - 14\%)$

Analogiczne zestawienie dla skrajnych wariantów populacyjnych – minimalnego i maksymalnego zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant minimalny.

Parametr	Odsetek	Roczna liczebność	Źródło
Liczba leczonych interferonami / rok (Genotyp 1 i 4)	-	■	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
Liczba chorych z przeciwwskazaniem do zastosowania interferonu lub udokumentowaną nietolerancją interferonu	■	■	Wartość minimalna z dostępnych oszacowań (Talał 2013, z pominięciem przeciwwskazań względnych; zob. Rozdział 1.1.7.2.2)
Roczna liczebność populacji docelowej dla SMV+SOF±RBV – wariant minimalny		■	

* odsetek spośród wszystkich kandydatów do leczenia przeciwwirusowego (tj. sumy pacjentów leczonych IFN i nie kwalifikujących się do IFN); stąd liczbę chorych z przeciwwskazaniami/nietolerancją IFN obliczano jako: $2\,518 \times 9,3\% / (100 - 9,3\%)$

Tabela 14. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny.

Parametr	Odsetek	Roczna liczebność	Źródło
Liczba leczonych interferonami / rok (Genotyp 1 i 4)	-	■	Na podstawie rzeczywistego zużycia interferonów pegylowanych alfa w terapii WZW C w Polsce (dane NFZ)
Liczba chorych z przeciwwskazaniem do zastosowania interferonu lub udokumentowaną nietolerancją interferonu	■	■	Wartość maksymalna z dostępnych oszacowań (STA SMV 2014; zob. Rozdział 1.1.7.2.2)
Roczna liczebność populacji docelowej dla SMV+SOF±RBV – wariant maksymalny		■	

* odsetek spośród wszystkich kandydatów do leczenia przeciwwirusowego (tj. sumy pacjentów leczonych IFN i nie kwalifikujących się do IFN); stąd liczbę chorych z przeciwwskazaniami/nietolerancją IFN obliczano jako: $\blacksquare \times \blacksquare / (\blacksquare - \blacksquare)$

1.1.7.3 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym

W scenariuszu istniejącym, z uwagi na brak możliwości do zastosowania i refundowanej opcji terapeutycznej, pacjenci z populacji docelowej nie otrzymują aktywnego leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).

W oszacowaniu obecnej struktury populacji docelowej ze względu na wcześniejsze leczenie i genotyp HCV założono, że:

- ■■■ pacjentów stanowią chorzy uprzednio nieleczeni, a ■■■ - wcześniej leczeni przeciwwirusowo (na podstawie danych z ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych; ponieważ rejestr SMPT obejmował pacjentów leczonych interferonami, wykorzystanie ww. odsetków dla populacji docelowej jest równoznaczne z założeniem, że częstość przeciwwskazań jest zbliżona dla obu subpopulacji)
- ■■■ pacjentów stanowią chorzy zakażeni genotypem 1, a ■■■ - zakażeni genotypem 4 HCV (G1 = ■■■, G4 = ■■■ w populacji z dowolnym genotypem HCV, zatem w populacji G1/G4 udziały wynoszą odpowiednio: G1 = ■■■ i G4 = ■■■; Flisiak 2012, Panasiuk 2013)

Należy jednak podkreślić, że ze względu na jednakowy czas stosowania i schemat dawkowania SMV+SOF±RBV bez względu na wcześniejsze leczenie i genotyp, rozkład ten nie ma istotnego znaczenia dla obliczonych wydatków płatnika.

Wyznaczona na tej podstawie struktura leczenia przeciwwirusowego w ujęciu rocznym, w scenariuszu istniejącym i podstawowym wariacie populacyjnym, została przedstawiona w poniższej tabeli. Liczebności przedstawiono w zaokrągleniu do pełnych pacjentów, jednak w kalkulacjach wpływu na budżet posługiwano się wartościami dokładnymi.

Tabela 15. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant podstawowy).

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
SMV+SOF±RBV	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Brak leczenia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Razem	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

W poniższych tabelach przedstawiono roczną liczebność populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym.

Tabela 16. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant minimalny).

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
Brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

Tabela 17. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant maksymalny).

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
Brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

Przedstawiona struktura, wraz oszacowaniem kosztów poszczególnych opcji postępowania (zob. *Tabela 36*), stanowiła podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszu istniejącym.

1.1.7.4 Struktura leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym

W scenariuszu nowym, w związku z wprowadzeniem systemowego finansowania produktu Olysio®, strategia SMV+SOF±RBV będzie zastępowała dotychczas stosowaną w populacji docelowej strategię postępowania, polegającą na obserwacji i leczeniu objawowym (bez aktywnej terapii przeciwwirusowej).

W analizie przyjęto, że docelowy udział terapii bez interferonu, wynoszący 100%, zostanie osiągnięty w drugim roku refundacji. Tempo osiągania docelowego udziału w pierwszym roku założono na poziomie uzyskanym przez obecnie refundowane inhibitory proteazy – telaprewir i boceprewir – w analogicznej sytuacji, tj. w pierwszym roku po ich wprowadzeniu do programu lekowego. Rozpowszechnienie TPV i BOC w populacji docelowej w pierwszym roku refundacji określono w oparciu o dane NFZ dotyczące refundacji leków (szczegółową kalkulację przedstawiono w załączniku, zob. Rozdział 4.2) oraz roczną liczebność populacji docelowej dla terapii trójlekowych, oszacowaną przez ekspertów na potrzeby analizy weryfikacyjnej produktu Incivo® (przyjmując średnią z zakresów podanych w AOTM-RK-4351-1/2012). Kalkulacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Tempo osiągnięcia docelowego udziału PI w pierwszym roku refundacji.

Parametr	Wartość	Źródło
Roczna liczebność populacji docelowej dla TPV i BOC - populacja pacjentów wcześniej nieleczonych	■	Średnia z zakresu oszacowań ekspertów (300-600 pacjentów) w AOTM-RK-4351-1/2012
Roczna liczebność populacji docelowej dla TPV i BOC - populacja pacjentów uprzednio leczonych	■	Średnia z zakresu oszacowań ekspertów (300-1440 pacjentów) w AOTM-RK-4351-1/2012
Roczna liczebność populacji docelowej dla TPV i BOC – łącznie	■	Suma powyższych wartości
Liczebność leczonych TV i BOC w pierwszym roku refundacji	■	Na podstawie danych NFZ (zob. Rozdział 4.2, Tabela 76)
% docelowego udziału terapii trójlekowych w pierwszym roku refundacji	■	Iloraz powyższych wartości

Podsumowując:

- udział SMV+SOF±RBV w pierwszym roku refundacji obliczono jako iloczyn docelowego udziału (100%) oraz tempa osiągnięcia tego udziału w pierwszym roku (■); założono, że tempo to jest takie samo dla każdej subpopulacji
- począwszy od drugiego roku refundacji, udział terapii przeciwwirusowej bez interferonu wynosi 100%.

Strukturę rynku w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym zamieszczono w poniższej tabeli. Liczebności przedstawiono w zaokrągleniu do pełnych pacjentów, jednak w kalkulacjach wpływu na budżet posługiwano się wartościami dokładnymi.

Tabela 19. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant podstawowy.

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, naïve	G1, experienced	G4, naïve	G4, experienced	
Rok 1					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

Analogiczną strukturę dla wariantów: minimalnego i maksymalnego przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant minimalny.

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, <i>naïve</i>	G1, <i>experienced</i>	G4, <i>naïve</i>	G4, <i>experienced</i>	
Rok 1					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

Tabela 21. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant maksymalny.

Schemat leczenia	Roczna liczba chorych - Genotyp 1		Roczna liczba chorych - Genotyp 4		Razem
	G1, <i>naïve</i>	G1, <i>experienced</i>	G4, <i>naïve</i>	G4, <i>experienced</i>	
Rok 1					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
Rok 2					
SMV+SOF±RBV	■	■	■	■	■
brak leczenia	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

Przedstawiona struktura, wraz oszacowaniem kosztów terapii przeciwwirusowej (zob. *Tabela 36*), stanowiła podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszu nowym.

1.1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z w Charakterystyką Produktu Leczniczego Olysio®, symeprewir w terapii bez interferonu można stosować u wcześniej nieleczonych pacjentów, pacjentów z wcześniejszym nawrotem oraz pacjentów niereagujących wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i brakiem odpowiedzi) z genotypem 1 lub 4 HCV, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem, a jednocześnie wymagają pilnego leczenia. Oznacza to, że maksymalna (tj. przy założeniu, że wszyscy cho-

rzy którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem wymagają pilnego leczenia) roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z przedstawionym wcześniej oszacowaniem liczebności populacji docelowej dla strategii SMV+SOF±RBV i wynosi ■■■ osób rocznie (zob. Tabela 12).

1.1.9 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Olysio® jest refundowany od 1 maja 2015 roku w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, jednak wyłącznie w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną (załącznik B.2. do MZ 23/04/2015). Zgodnie z informacją przekazaną przez Wnioskodawcę leczenie simeprewirem rozpoczęło około ■■■ osób.

1.1.10 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniono następujące składowe bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w okresie leczenia przeciwwirusowego:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - DAA (symeprewir, sofosbuwir)
 - rybawiryna
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia i monitorowania chorych (poza leczeniem przeciwwirusowym)

Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2015 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł.

Ze względu na jednakowy schemat dawkowania i długość terapii niezależnie od wcześniejszego leczenia, oszacowane koszty są wspólne dla populacji uprzednio nieleczonej (*naïve*) oraz leczonej przeciwwirusowo (*experienced*), jak również dla genotypów 1 i 4 HCV.

Ceny rybawiryny przyjęto na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 maja 2015 r. (MZ 23/04/2015), również w wariantach analizy z uwzględnieniem RSS. Uznano bowiem, że z uwagi na prawdopodobne uzależnienie aktualnych instrumentów RSS dla RBV od jednoczesnego stosowania interferonów (interferony pegylowane i odpowiadające im preparaty rybawiryny dostarczane są przez tego samego producenta), obecne instrumenty dzielenia ryzyka nie będą obowiązywać dla terapii bez interferonu. Powyższe wnioski przyjęto na podstawie:

- publikowanych przez NFZ danych o wartości refundacji leków (realna wartość refundacji preparatów RBV jest praktycznie zerowa – stanowi zaledwie 0,2% urzędowego limitu finansowania)
- faktu, że interferony pegylowane i odpowiadające im preparaty rybawiryny wytwarzane są przez jednego producenta
- zapisów terapeutycznego programu zdrowotnego sprzed wprowadzenia ustawy refundacyjnej, zgodnie z którymi wycena punktowa rybawiryny zawierała się w cenie odpowiadającego jej interferonu.

Zestawienie zbiorcze cen jednostkowych: urzędowych (wykorzystanych w analizie bez uwzględnienia RSS) i efektywnych (wykorzystanych w analizie z RSS) uwzględnionych leków przeciwwirusowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			wariant bez RSS	wariant z RSS
Symeprewir	Olysio®	7 kaps. × 150 mg	10 330,74 zł	████████
Sofosbuwir	Sovaldi®	28 tabl. × 400 mg	████████	████████
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	1 987,34 zł
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	1 656,12 zł

1.1.10.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków

Preparaty leków bezpośrednio działających na wirusa – symeprewiru (Olysio®) i sofosbuwiru (Sovaldi®) są podawane doustnie. Produkt Olysio® stosuje się raz na dobę w dawce 150 mg (jedna kapsułka). Produkt Sovaldi® należy podawać w dawce 400 mg (jedna tabletka powlekana), również raz na dobę. Jednostkowe opakowania produktu Olysio® (7 kaps.) odpowiada tygodniowej terapii jednego chorego, natomiast opakowanie Sovaldi® (28 tabl. powl.) pokrywa zapotrzebowanie na terapię czterotygodniową.

Zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym, dawka rybawiryny w skojarzeniu z SMV+SOF u chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi: 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg oraz 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg (PPL Olysio 2015).

Zasady dawkowania leków przeciwwirusowych w terapii bez interferonu podsumowano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 24. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawkowanie		Źródło
Symeprewir	Olysio®	150 mg / dz. (1 × 1 kaps. 150 mg)		PPL Olysio 2015
Sofosbuwir	Sovaldi®	400 mg / dz. (1 × 1 tabl. powl. 400 mg)		PPL Olysio 2015
Rybawiryna	Copegus®; Rebetol®	m.c. <75 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	PPL Olysio 2015
		m.c. ≥75 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	

Średnią cenę leków stosowanych w dawce zależnej od masy ciała chorego (rybawiryna) obliczano w oparciu o dawkowanie określone w programie oraz strukturę masy ciała w populacji polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (Aestimo 2012a). Odsetki chorych otrzymujących poszczególne dawki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka RBV
	n	%	
<75	428	53%	1 000 mg / d
75 i więcej	385	47%	1 200 mg / d

Poniżej zestawiono koszty leków przeciwwirusowych w przeliczeniu na terapię tygodniową, kolejno w wariacie z uwzględnieniem (Tabela 26) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 27).

Tabela 26. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Symeprewir	Olysio®	150 mg	██████	██████	██████	██████
Sofosbuwir	Sovaldi®	400 mg	██████	██████	██████	██████
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 25)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		64,75 zł	453,24 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Tabela 27. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Symeprewir	Olysio®	150 mg	1 475,82 zł	150 mg/d.	1 475,82 zł	10 330,74 zł
Sofosbuwir	Sovaldi®	400 mg	██████	██████	██████	██████
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 25)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		64,75 zł	453,24 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Ze względu na możliwość stosowania różnych preparatów rybawiryny (Copegus® i Rebetol®), koszt RBV w modelu obliczano jako średnią ważoną udziałem poszczególnych preparatów (rozumianym jako dni terapii w średniej dawce) w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r. (Komunikat DGL 28/11/2014). Udziały te kształtują się następująco: 64,7% (Copegus® 200 mg) i 35,3% (Rebetol® 200 mg). Z uwagi jednak na identyczną cenę urzędową obu preparatów, struktura udziałów produktów Copegus® i Rebetol® nie ma w tym przypadku znaczenia dla oszacowań kosztów.

1.1.10.1.3 Średnia długość terapii przeciwwirusowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Olysio® oraz projektem programu lekowego (ChPL Olysio, PPL Olysio 2015), zalecany czas trwania terapii skojarzonej z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru (z lub bez rybawiryny) wynosi 12 tygodni.

Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. W badaniu COSMOS, rybawirynę stosowano u 66% (54 z 82) pacjentów otrzymujących symeprewir i sofosbuwir przez 12 tygodni, jednak odsetek ten nie wynikał z przesłanek klinicznych, lecz z przyjętego schematu randomizacji.

Na podstawie opisu projektu programu lekowego (*PPL Olysio 2015*) przyjęto, że rybawiryna będzie dodawana u pacjentów z marskością wątroby (celem zwiększenia prawdopodobieństwa sukcesu terapeutycznego), tj. odsetek chorych stosujących RBV jest równy proporcji chorych w stadium F4 w wyjściowej kohorcie (13,7% (*naïve*) / 15,1% (*experienced*), średnio 14,1% - populacja F0-F4; na podstawie danych SMPT).

W modelu konserwatywnie nie uwzględniano możliwości przedwczesnego zakończenia leczenia. Założenie to jest jednak zgodne z wynikami badania *COSMOS*, w którym wszyscy chorzy randomizowani do schematu 12-tygodniowego zakończyli terapię planowo.

Ostatecznie, średni czas stosowania poszczególnych substancji czynnych, przypadający na jednego leczonego w analizie podstawowej wynosi: 12 tygodni (SMV), 12 tygodni (SOF) i 1,69 tyg. (RBV: 14,1% × 12 tyg.).

Tabela 28. Czas stosowania leków przeciwwirusowych w schemacie SMV+SOF±RBV.

Schemat	Odsetek stosujący RBV	Czas stosowania substancji czynnej		
		SMV	SOF	RBV
SMV+SOF	0%	12 tyg.	12 tyg.	-
SMV+SOF+RBV	100%	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SMV+SOF±RBV	14,1%	12 tyg.	12 tyg.	1,69 tyg. (średnia w kohorcie leczonej SMV+SOF lub SMV+SOF+RBV)

1.1.10.1.4 Koszt terapii przeciwwirusowej jednego chorego

W poniższej tabeli przedstawiono, kolejno w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, koszty schematu SMV+SOF±RBV u jednego chorego w podziale na poszczególne leki przeciwwirusowe, obliczone na podstawie:

- kosztów tygodniowych leków i schematów dawkowania określonych w programie lekowym, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 26) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 27)
- średniego czasu stosowania poszczególnych leków (Tabela 28).

Tabela 29. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia.

Wariant	Koszt leczenia przeciwwirusowego [zł]			
	SMV	SOF	RBV	łącznie
Z uwzględnieniem RSS	██████	██████	767 zł *	██████ zł
Bez uwzględnienia RSS	██████	██████	767 zł *	██████

* średni koszt na pacjenta leczonego SMV+SOF z lub bez rybawiryny, wynikający z odsetka stosującego RBV (14,1%) i kosztu pełnej 12-tygodniowej terapii rybawiryną (5 439 zł)

1.1.10.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

Poza kosztami leków przeciwwirusowych, w analizie uwzględniono wydatki płatnika związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w programie. Na podstawie projektu programu lekowego, określającego wykaz badań diagnostycznych wykonywanych w celu kwalifikacji do programu i następnie monitorowania leczenia założono, że diagnostyka w programie leczenia bez interferonu będzie rozliczana w ramach rocznego ryczału, w wysokości obowiązującej obecnie w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym, wynoszącym 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (NFZ 74/2014). Biorąc pod uwagę, że kwalifikacja i monitorowanie leczenia interferonami wiąże się z nieco szerszą diagnostyką niż w przypadku terapii bez interferonu (PPL Olysio 2015), założenie wspólnego ryczału można uznać za konserwatywne.

Tabela 30. Wycena rocznego ryczału za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym	69	52,00	3 588,00

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie (NFZ 74/2014).

Monitorowanie leczenia bez interferonu w programie obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8 i 12. Dodatkowo u wszystkich chorych uwzględniano koszt wizyty kwalifikującej do programu oraz wizyty po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (NFZ 74/2014), wynoszącej 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.

Tabela 31. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104,00

Łączny koszt monitorowania i badań diagnostycznych w okresie leczenia 12-tygodniowego w schemacie SMV+SOF±RBV przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie leczenia w schemacie SMV+SOF±RBV.

Parametr	Koszt monitorowania / diagnostyki [zł]			
	Wizyta kwalifikująca do programu	Wizyty monitorujące (wraz z oceną SVR)	Ryczałt za diagnostykę	Razem
Łączna liczba jednostek	1 wizyta	7 wizyt	12 tygodni naliczania ryczałtu	-
Łączny koszt	$1 \times 104,00 \text{ zł} = 104,00 \text{ zł}$	$7 \times 104,00 \text{ zł} = 728,00 \text{ zł}$	$12 / (365,25 / 7) \times 3 \text{ 588 zł} = 825,17 \text{ zł}$	1 657,17 zł

Koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na jednego leczonego SMV+SOF±RBV wynosi 1 657,17 zł.

1.1.10.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypki, świądu i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Metodologię i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

Częstość występowania uwzględnionych działań niepożądanych zaczerpnięto z badania *COSMOS*, wykorzystując odsetki AEs w ramionach leczonych SMV i SOF (z lub bez rybawiryny) przez 12 tygodni, nie rozróżniając przy tym podgrup wcześniej nieleczonej i uprzednio leczonej przeciwwirusowo.

Kalkulację średniego kosztu leczenia AEs na jednego chorego, w oparciu o zaktualizowane na 2014 roku oszacowania średnich kosztów leczenia epizodu AE z perspektywy płatnika publicznego oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych z badania *COSMOS*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy	Częstość występowania	Koszt ważony / 1 leczonego
Wysypka	2 720,36 zł	17,1%	464,45 zł
Świąd	1 793,84 zł	11,0%	196,88 zł
Anemia	3 333,11 zł	8,5%	243,89 zł
Razem	-	-	945,87 zł

Koszt leczenia działań niepożądanych, przypadający na jednego leczonego w schemacie SMV+SOF±RBV, oszacowano na 945,87 zł.

1.1.10.4 Koszty monitorowania i leczenia (poza terapią przeciwwirusową)

Poza kosztami leczenia przeciwwirusowego, w obu strategiach leczenia uwzględniono koszty monitorowania i leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Roczne koszty stanów zdrowotnych modelu oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ankietę wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków odzwierciedlające stan na 2011 rok. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Na potrzeby niniejszej analizy, pierwotne oszacowania kosztów wykorzystane w raporcie dla produktu Incivo® zaktualizowano na rok 2014 przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (9,5%).

Tabela 34. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.

Stan zdrowotny modelu	Koszt roczny (PPP)
F0-F2 - łagodne WZW C (obecna wiremia)	1 860,67 zł
F3 - umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	2 457,74 zł
F4 - marskość wątroby (obecna wiremia)	3 534,98 zł
SVR z F0-F2	385,91 zł
SVR z F3	502,25 zł
SVR z F4	1 787,28 zł

Ważony roczny koszt WZW C, przypadający na jednego chorego leczonego SMV+SOF±RBV, obliczano w oparciu o następujące parametry:

- Skuteczność leczenia w populacji uprzednio nieleczonej (F3-F4: 89,5%, F0-F2: 95,1%) i uprzednio leczonej przeciwwirusowo (F3-F4: 95,5%, F0-F2: 95,1%), zaczerpnięta z badania COSMOS; odsetkowi chorych uzyskujących SVR naliczano koszt stanów zdrowotnych SVR z F0-F2, SVR z F3 i SVR z F4, natomiast odsetkowi niewyleczonych – odpowiednio roczny koszt stanów F0-F2, F3 i F4 (z obecną wiremią)
- Udział chorych wcześniej nieleczonych w populacji docelowej (założono na poziomie 72% z rejestru SMPT, tj. na poziomie jak dla terapii interferonami)
- Strukturę poszczególnych stopni zaawansowania (F0-F2, F3 i F4) w populacji docelowej, wynoszącą: 68,5%/17,8%/13,7% u wcześniej nieleczonych oraz 62,4%/22,4%/15,1% u wcześniej leczonych (obliczono w oparciu o dane z rejestru SMPT).

Podobnie, roczny koszt WZW C u chorych nie leczonych przeciwwirusowo obliczano jako średnią z kosztów w stanach F0-F2, F3 i F4 (z obecną wiremią), ważoną udziałem tych stadiów w populacji docelowej.

Uśrednione roczne koszty leczenia i monitorowania WZW C, nie obejmujące kosztów terapii przeciwwirusowej, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Średni roczny koszt monitorowania i leczenia objawowego dla poszczególnych strategii.

Strategia leczenia	Średni koszt roczny
SMV+SOF±RBV	703,90 zł
Brak leczenia przeciwwirusowego	2 210,69 zł

W powyższym oszacowaniu nie uwzględniono kosztów niewyrównanej marskości wątroby. W badaniu *Talal 2013*, marskość niewyrównana występowała u 8,4% (po usunięciu populacji pediatrycznej i kobiet w ciąży), co pozwala wnioskować, że odsetek chorych z DCC w populacji docelowej może być zbliżony. Ze względu na brak dowodów na wpływ SVR na koszty leczenia chorych z DCC wydaje się jednak, że koszty niewyrównanej marskości nie będą istotnymi kosztami różniącymi w analizie.

1.1.10.5 Roczny koszt leczenia jednego chorego – zestawienie zbiorcze

W poniższych tabelach, kolejno w wariantcie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, przedstawiono całkowity koszt leczenia przeciwwirusowego jednego pacjenta, z uwzględnieniem omówionych powyżej składowych kosztu: leków przeciwwirusowych, monitorowania i diagnostyki, leczenia działań niepożądanych oraz leczenia objawowego.

Tabela 36. Roczne koszty leczenia jednego chorego – zestawienie zbiorcze.

Składowa kosztu całkowitego	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciwwirusowego
Leki przeciwwirusowe	[redacted]	-
Diagnostyka i monitorowanie w programie	1 657 zł	-
Leczenie działań niepożądanych	946 zł	-
Leczenie i monitorowanie WZW C (poza terapią przeciwwirusową)	704 zł	2 211 zł
Razem	[redacted]	2 211 zł

Powyższe oszacowania, wraz roczną liczebnością leczonych w poszczególnych schematach, stanowią podstawę obliczeń prognozowanych wydatków płatnika w scenariuszach istniejącym i nowym.

1.1.11 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariancie podstawowym, zamieszczono poniżej.

Tabela 37. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Populacja		
Roczna liczba leczonych przeciwwirusowo interferonami	2 518 chorych rocznie (Genotypy 1 i 4), w tym:	Obliczenia w oparciu o dane NFZ o zużyciu leków przeciwwirusowych oraz dane z rejestru SMPT
	Genotyp 1 – 2 370 chorych ([redacted])	
	Genotyp 4 – 148 chorych ([redacted])	
Odsetek chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu	14%	Wartość środkowa z dostępnych oszacowań (STA SOF 2014)
Roczna liczebność populacji docelowej	410 osób (= 2 518 × 14% / (1 – 14%))	W oparciu o powyższe dane
Poziom zastępowania dotychczasowej strategii (brak leczenia) przez wnioskowaną technologię	Rok 1 - 49,2% Rok 2 – 100%	Założono, że docelowy udział (100%) zostanie osiągnięty w drugim roku refundacji; tempo osiągania udziału docelowego w pierwszym roku przyjęto na poziomie uzyskanym przez PI pierwszej generacji (TPV i BOC) w pierwszym roku refundacji w Polsce
Struktura udziałów technologii opcjo-	Schemat	Liczba pacjentów
		Rok 1 Rok 2
		W oparciu o powyższe dane (liczebność populacji docelowej)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej			Źródło danych	
Parametry w scenariuszu istniejącym	SMV+SOF±RBV	0	0	wej) i obecny status refundacyjny (brak refundacji SMV+SOF±RBV)	
	Brak leczenia	410	410		
Struktura udziałów technologii opcjonalnych w scenariuszu nowym	Schemat	Liczba pacjentów		W oparciu o powyższe dane (liczebność populacji docelowej i prognozowany udział SMV+SOF±RBV)	
		Rok 1	Rok 2		
	SMV+SOF±RBV	202	410		
	Brak leczenia	208	0		
Koszty i zużyte zasoby					
Ceny jednostkowe leków	Lek	Nazwa handlowa; opakowanie	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Informacja od Zamawiającego Na podstawie danych z rynków zagranicznych (dane od Zamawiającego) MZ 23/04/2015
	Symeprewir	Olysio®, 7 kaps. × 150 mg	10 330,74 zł	█	
	Sofosbuwir	Sovaldi®, 28 tabl. × 400 mg	█	█	
	Rybawiryna	Copegus®, 168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	1 987,34 zł	
Rebetol®, 140 kaps. × 200 mg		1 656,12 zł	1 656,12 zł		
Koszt tygodniowy leków	Lek		Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Na podst. cen jednostkowych oraz schematów dawkowania określonych w programie lekowym (PPL Olysio 2015)
	Symeprewir		█	█	
	Sofosbuwir		█	█	
	Rybawiryna		453,24 zł	453,24 zł	
Diagnostyka i monitorowanie w programie	Roczny ryczałt za diagnostykę w programie		3 588,00 zł		NFZ 74/2014
	Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia		104,00 zł		NFZ 74/2014
	Liczba wizyt w programie	7 (w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12 oraz wizyta po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej); ponadto wizyta kwalifikująca do programu			PPL Olysio 2015
	Proporcja roku, w której naliczono ryczałt za diagnostykę		12 tyg. / (365,25 / 7) = 0,23		NFZ 74/2014; PPL Olysio 2015
Koszt leczenia działań niepożądanych	AE	PPP			Ankieta (Aestimo 2012b); koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)
	Wysypka	2 720,36 zł			
	Świąd	1 793,84 zł			
	Anemia	3 333,11 zł			
Czas leczenia przeciwwirusowego					
Średni czas leczenia poszczególnych leków [tyg.]	Lek	Długość stosowania			
	Symeprewir	12 tyg.			PPL Olysio 2015
	Sofosbuwir	12 tyg.			
	Rybawiryna	1,69 tyg. (=12 tyg. × 14,1%)			PPL Olysio 2015; założono, że RBV jest dołączana do

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
			SMV+SOF u chorych z marskością (14,1%, na podstawie rejestru SMPT)
Częstość działań niepożądanych			
	AE	Prawdopodobieństwo AE	
Częstość działań niepożądanych podczas stosowania SMV+SOF±RBV	Wysypka	17,1%	<i>COSMOS</i>
	Świąd	11,0%	
	Anemia	8,5%	
Parametry ogólne			
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP)		<i>AOTM 2010, MZ 02/04/2012</i>
Horyzont czasowy	2 lata od rozpoczęcia realizacji programu lekowego		<i>AOTM 2010</i>

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

1.1.12 Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji leczenia w schemacie SMV+SOF±RBV ze środków publicznych (scenariusz istniejący);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia przewlekłego WZW typu C z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Olysio®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Olysio®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach populacyjnych: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

1.1.12.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (populacja 410 pacjentów, monitorowanych i leczonych objawowo, bez aktywnej terapii przeciwwirusowej), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki roczne
Leczenie przeciwwirusowe	0 zł
Monitorowanie / leczenie objawowe WZW C	906 176 zł
RAZEM	906 176 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rozważanej populacji wynoszą aktualnie 0,9 mln zł. Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 zł.

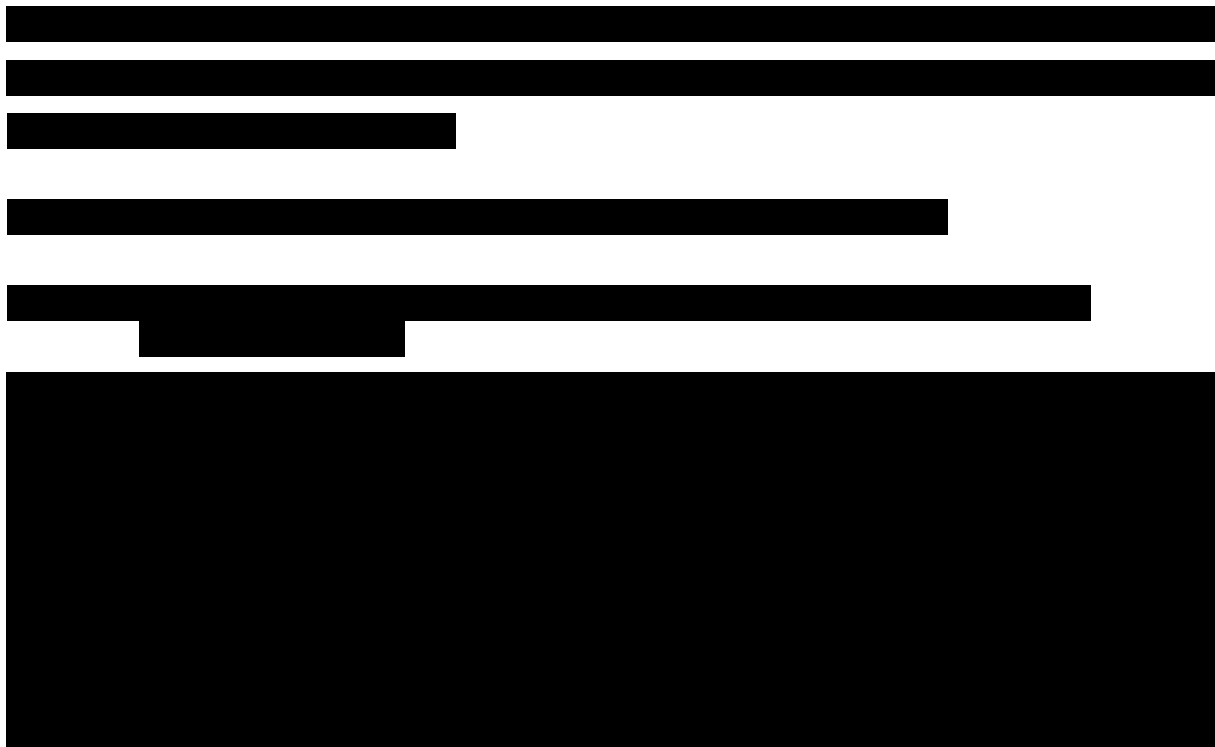
1.1.12.2 Analiza wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

1.1.12.2.1 Wariant podstawowy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

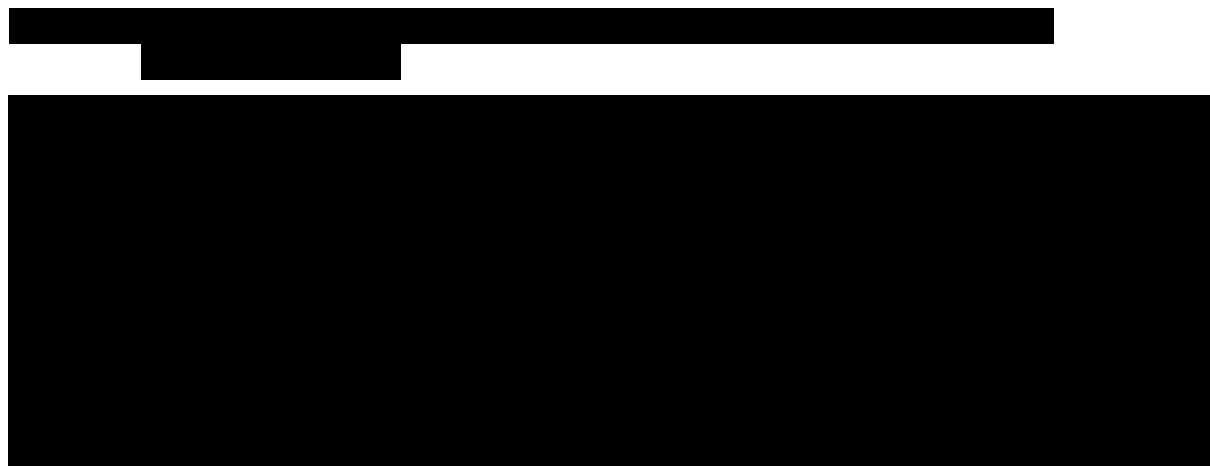
Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██	██
Scenariusz nowy	██████████	██████████
w tym koszt refundacji Olysio®	██████████	██████████
Zmiana inkrementalna wydatków	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████



Szczegółow strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			
Rok 2			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

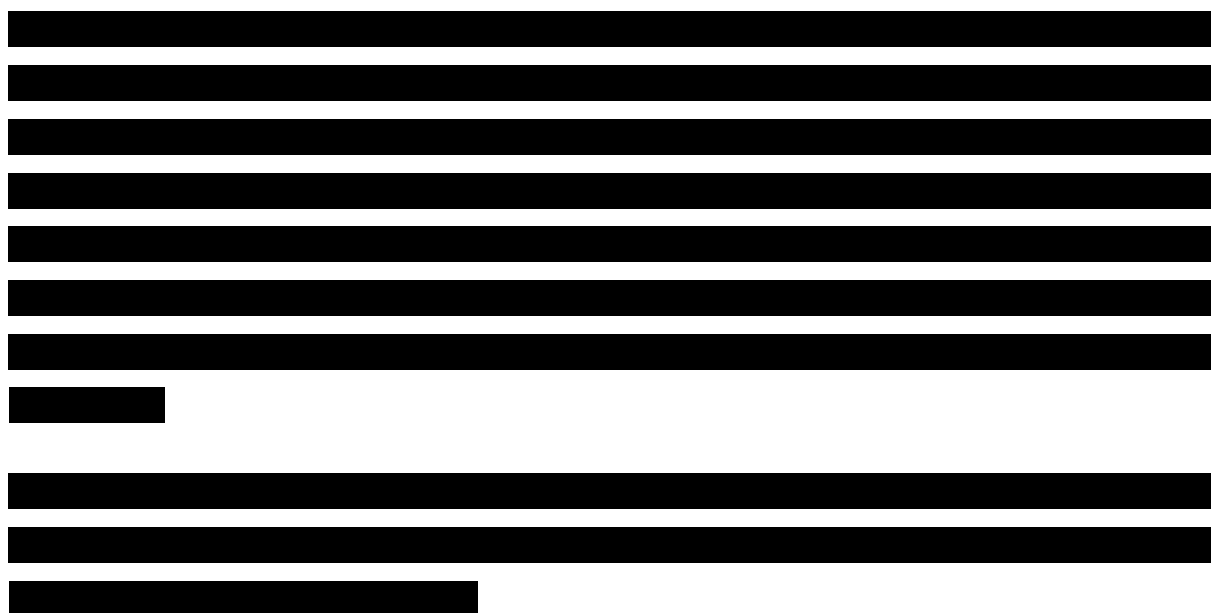
Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			
Rok 2			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			

1.1.12.2.3 Wariant maksymalny

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana inkrementalna wydatków	[REDACTED]	[REDACTED]



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Tabela 44. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			
Rok 2			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			

1.1.12.3 Analiza wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

1.1.12.3.1 Wariant podstawowy

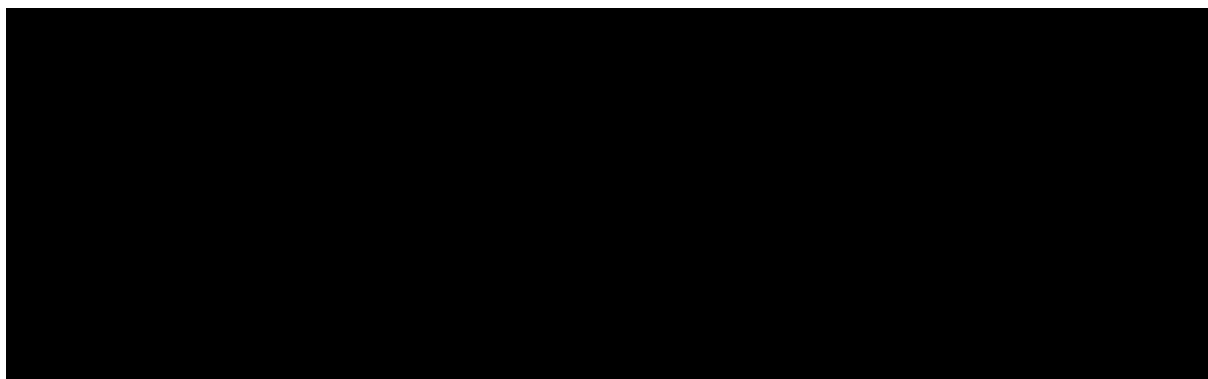
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt refundacji Olysio®	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana inkrementalna wydatków	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

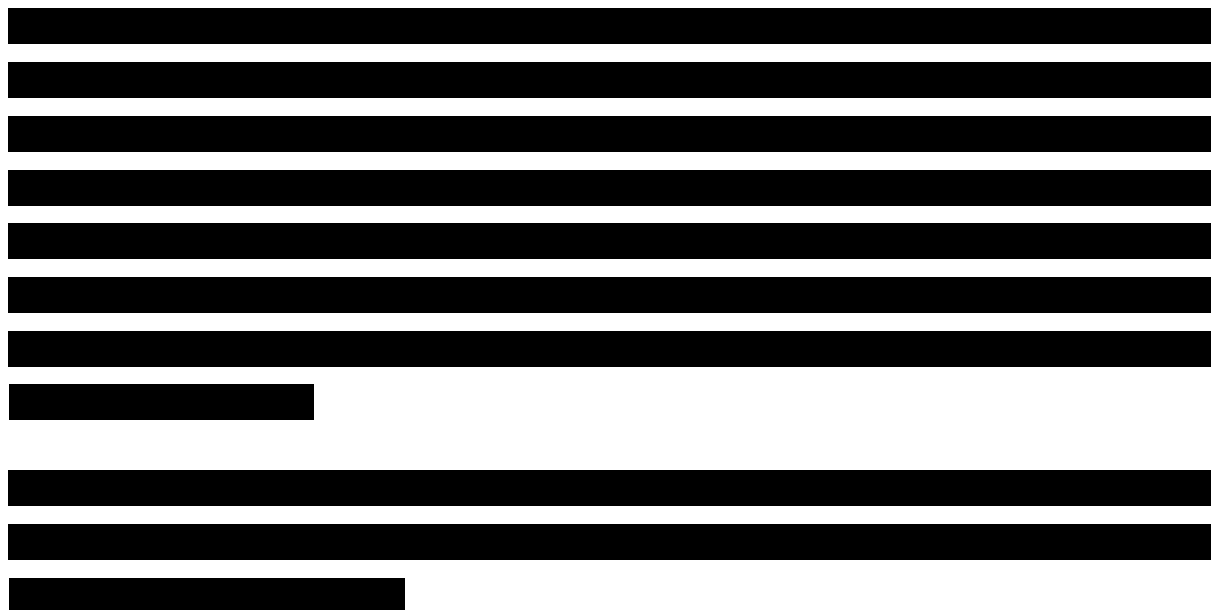
Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Symeprewir	██████████	██	██████████
Sofosbuwir	██████████	██	██████████
Rybawiryna	██████████	██	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██	██████████
Leczenie AEs	██████████	██	██████████
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)	██████████	██████████	██████████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████
Symeprewir	██████████	██	██████████
Sofosbuwir	██████████	██	██████████
Rybawiryna	██████████	██	██████████
Diagnostyka / monitorowanie w programie	██████████	██	██████████
Leczenie AEs	██████████	██	██████████
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)	██████████	██████████	██████████

1.1.12.3.2 Wariant minimalny

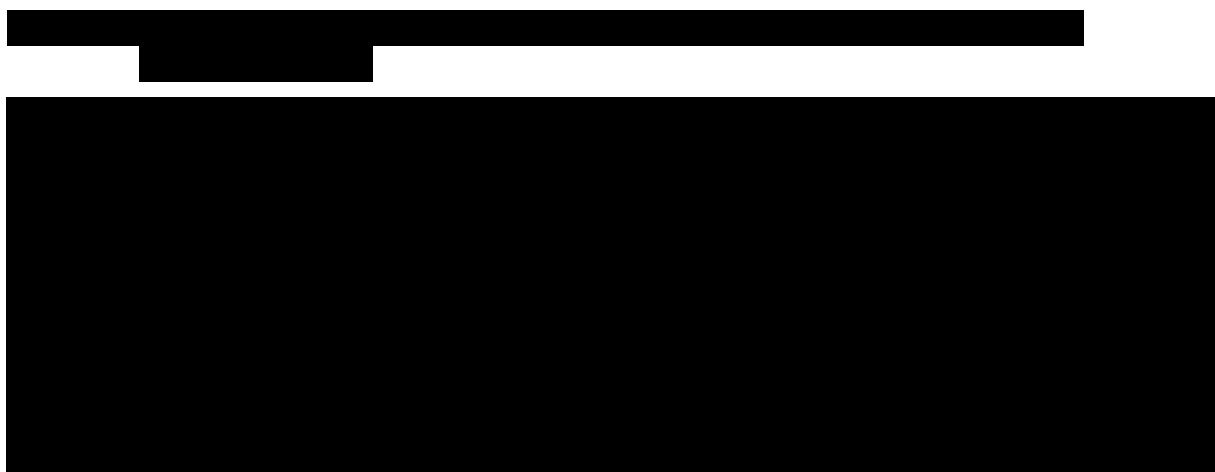
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
Scenariusz istniejący		
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>		
Scenariusz nowy		
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>		
Zmiana inkrementalna wydatków		



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			
Rok 2			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			

1.1.12.3.3 Wariant maksymalny

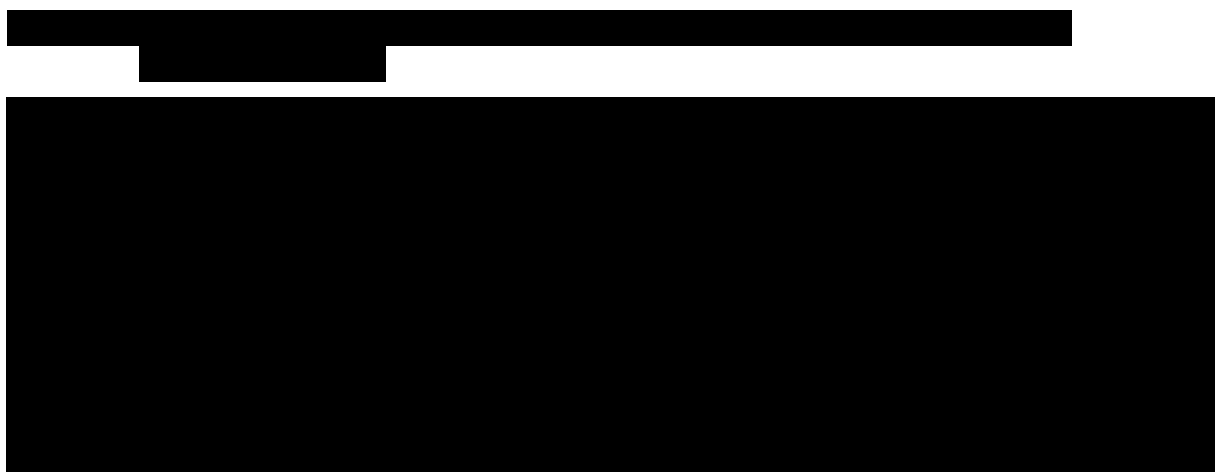
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>w tym koszt refundacji Olysio®</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana inkrementalna wydatków	[REDACTED]	[REDACTED]



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			
Rok 2			
RAZEM, w tym:			
Symeprewir			
Sofosbuwir			
Rybawiryna			
Diagnostyka / monitorowanie w programie			
Leczenie AEs			
Leczenie / monitorowanie pWZW C (poza terapią przeciwwirusową)			

1.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia przewlekłego WZW typu C zdefiniowane w opisie programu (*PPL Olysio 2015*).

1.3 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Zastosowanie terapii bez interferonu (schemat SMV+SOF±RBV) wygeneruje dodatkowe korzyści zdrowotne w stosunku do stanu obecnego, w którym nie istnieją refundowane opcje leczenia przeciwwirusowego u chorych w rozważanym stanie klinicznym.

Decyzja dotycząca finansowania produktu Olysio® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 51).

Tabela 51. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Olysio®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

1.4 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z pWZW C spowoduje [REDACTED] zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych dwóch lat od zakładanego uruchomienia programu. Jednocześnie należy podkreślić, iż wzrost wydatków w scenariuszu nowym w głównej mierze jest generowany poprzez cenę leku Sovaldi. Mając na uwadze doświadczenia w zakresie implementacji różnych rozwiązań instrumentów podziału ryzyka w Polsce, w celu obniżenia kosztów jednostkowych poszczególnych farmakoterapii, należy się spodziewać, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Sovaldi, jego cena efektywna będzie niższa niż zakładana w niniejszej analizie. Tym samym inkrementalne wydatki płatnika publicznego z tytułu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla bez interferonowego schematu SIM/SOF będą niższe niż przedstawione w niniejszej analizie.

Oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości, uzyskiwane w wyniku zastosowania skutecznego leczenia przeciwwirusowego, będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

Należy podkreślić, że na podstawie wytycznych EASL, terapia SIM/SOF stanowi jedyną opcję reterapii dla chorych z genotypami 1 i 4 po niepowodzeniu leczenia SOF/LDV (Harvoni). Tym samym brak refundacji dla sofosbuwiru jako pojedynczej cząsteczki zamyka drogę refundowanego leczenia bezinterferonowego dla tych pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

II

2.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Olysio® (symeprewir).

2.2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Olysio® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

2.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z zakładanym wprowadzeniem programu leczenia pWZW C z zastosowaniem symeprewiru w terapii bez interferonu – schemat SMV+SOF±RBV (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji produktu Olysio® w rozważanym wskazaniu (scenariusz istniejący).

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, w horyzoncie pierwszych dwóch lat, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Rok	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]
■	■
■	■

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDACTED] z uwzględnieniem RSS w pierwszych dwóch latach refundacji i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować rocznie w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją terapii SMV+SOF±RBV nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

2.4 Proponowane rozwiązania

W analizie zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne trastuzumab (Herceptin®) i rytuksymab (Mabthera®). Wybór leków jest uzasadniony wygaśnięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych i przewidywanym pojawieniem się w najbliższych latach produktów biopodobnych.

2.4.1 Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego trastuzumabu (Herceptin®)

Produkt leczniczy Herceptin® (trastuzumab) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 23/04/2015) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowany preparat trastuzumabu jest objęty oddzielną grupą limitową (MZ 23/04/2015).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Herceptin® (Mullard 2012, Ratajczak 2013), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leku referencyjnego. W analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów trastuzumabu w drugiej połowie 2015 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miej-

sce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktu Herceptin®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Herceptin® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leku referencyjnego trastuzumabu, oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 53. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań / rok *	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	2 678,40	2 812,32	2 812,32	■	■

*liczba zrefundowanych opakowań od stycznia 2013 r. do sierpnia 2014 r. (źródło: Komunikat DGL 7/07/2014, Komunikat DGL 28/11/2014), przeliczona proporcjonalnie na okres roczny

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg), aktualnie oraz po obniżeniu o 25% w wyniku wprowadzenia preparatów biopodobnych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów trastuzumabu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Lek	Limit finansowania jednostki [mg] leku		Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]
	Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego)	Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego	
Trastuzumab (Herceptin®)	■	■	■

Po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla proponowanych produktów leczniczych, limit refundacji obniży się o ■ za każdy zrefundowany miligram trastuzumabu.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 55. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Herceptin®.

Lek	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]	Uwolnione środki [zł/rok]
Trastuzumab (Herceptin®)	██████████	██████	██████████

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Herceptin® wynosi ██████ zł rocznie.

2.4.2 Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego rytuksymabu (Mabthera®)

Produkt leczniczy Mabthera® (rytuksymab) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 23/04/2015) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty rytuksymabu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi (MZ 23/04/2015).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Mabthera w 2013 roku (Ratajczak 2013, IMS 2014, Mullard 2012), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów rytuksymabu w drugim roku horyzontu BIA, tj. w IV. kwartale 2016 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Mabthera® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych rytuksymabu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne

zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 56. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających rytuksymabu w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań / rok *	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	█	█
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	█	█

*liczba zrefundowanych opakowań od stycznia 2013 r. do sierpnia 2014 r. (źródło: Komunikat DGL 7/07/2014, Komunikat DGL 28/11/2014), przeliczona proporcjonalnie na okres roczny

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi █.

Tabela 57. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów rytuksymabu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Lek	Limit finansowania jednostki [mg] leku		Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]
	Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego)	Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego	
Rytuksymab (Mabthera®)	█	█	█

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Mabthera® limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie █.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 58. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Mabthera®.

Lek	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	Zmiana limitu finansowania jednostki leku [zł/mg]	Uwolnione środki [zł/rok]
Rytuksymab (Mabthera®)	█	█	█

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Mabthera® wynosi █ zł rocznie.

2.5 Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Olysio® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]		Bilans wydatków [zł]
		Rozw. 1	Rozw. 2	
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

3. Piśmiennictwo

Aestimo 2012a

[Redacted]

Aestimo 2012b

[Redacted]

Aniszewska 2009

Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, Kalinowska M, Cianciara J, Marczyńska M. Częstość występowania przeciwciał anty-HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażenia HCV. Przegl Epidemiol 2009;63:293-298.

AOTM 2010

Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

AOTM-RK-4351-1/2012

Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 07.11.2012.

Bielakowski 2000

Bielakowski K, Własiuk M, Truskoławska M, Falkiewicz B. HCV infection i Poland. Arch Med. Res 2000;31:532-535.

Bini 2005

Bini EJ, Brau N, Currie S, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4,084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1772–9.

Borek 2012

Dr Ewa Borek - Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika na realizację terapeutycznego programu zdrowotnego - leczenie przewlekłego WZW typu B. Seminarium pt. Innowacje w leczeniu chorób zakaźnych – ocena dostępności w Polsce 10 lutego 2012 r., Warszawa.

Borzęcka 2007

Borzęcka B, Błudzin W. program wczesnego wykrywania zakażenia HCV Przegl Epidemiol 2007; 61(4):733-8

Brackowska 2006

Brackowska B, Kowalskan M, Zejda JE, Beniowski M, Kulawik I, Kuleszyński J, Jagodziński L. Prevalence and basic determinants of hepatitis C antibodies in medical students in Katowice, Poland. Prz. Lek. 2006;63(7):539-542.

Brojer 2005

Brojer E. badania serologicznych i molekularnych markerów HCV u dawców krwi w Polsce, Przegl Epidemiol 2005; 59(2):511-517.

Butt 2005

Butt AA, Wagener M, Shakil AO, Ahmad J. Reasons for non-treatment of hepatitis C in veterans in care. J Viral Hepat 2005; 12: 81–5.

Butt 2007

Butt AA, Justice AC, Skanderson M, Rigsby MO, Good CB, Kwoh CK. Rate and predictors of treatment prescription for hepatitis C. Gut 2007; 56: 385–9.

ChPL Ollysio

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.06.2014 r. 14/05/2014 Ollysio -EMA/H/C/002777. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf

COSMOS (Lawitz 2014)

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds

- WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.
- Czerwiński 2007** Czerwiński J, Malanowski P, Wasiak D, Pszeny A, Gutowska D, Kwiatkowski A, Pacholczyk A, Chmura A, Małkowski P, Wałaszewski J. Viral hepatitis B and C markers in the population of deceased donors in Poland. *Transplant. Proc.* 2007;39(9):2695-2697.
- El-Serag 2002** El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 476–82.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12): 1213-7.
- Flisiak 2012** Flisiak R. Zakażenia HCV w Polsce - skala problemu, rozpowszechnienie, możliwości terapii. Konferencja inauguracyjna rozpoczęcie Projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV”. Warszawa, 11 październik 2012.
http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/SPPW/Konferencja_inauguruj%B9ca_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt
- Gańczak 2009a** Gańczak M, Szych Z. Przesłanki do wdrożenia przedoperacyjnego badania pacjentów w kierunku zakażenia HCV w świetle wyników oznaczeń anty-HCV i HBaAg w populacji pacjentów klinicznych oddziałów zabiegowych. *Przegląd Epidemiol* 2009;63:387-392.
- Gańczak 2009b** Gańczak M, Szych Z. Rationale against preoperative screening for HIV in Polish hospitals: a prevalence study of anti-HIV in contrast to anti-hepatitis C virus and hepatitis B surface antigen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(12):1227-1229.
- Godzik 2012** Godzik P, Kotakowska A, Madaliński K, Stepień M, Zieliński A, Góralewska A, Kazimierska M, Kunc-Koziół R, Nadolska B, Pawłowska A, Piskorek A, Równiak J, Rosińska M. [Prevalence of anti-HCV antibodies among adults in Poland--results of cross-sectional study in general population]. *Przegl Epidemiol* 2012;66(4):575-580.
- GUS 2014a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. Półroczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1989-2014
Główny Urząd Statystyczny, 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/>
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/polroczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1989-2014/>
Data dostępu 16.09.2014.
- Juszczyk 2014** Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A, Wawrzynowicz-Szczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014; 1049-1131.
- Komunikat DGL 07/07/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań

- jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do grudnia 2013 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6218/ref_w_chem_pl_2013.xls
- Komunikat DGL 28/11/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6405/ref_w_chem_pl_sty_sier_2014.xls
- Lehman 2002** Lehman CL, Cheung RC. Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2640–6.
- Muir 2002** Muir AJ, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 268–71.
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* (2012); 11; 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/04/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
- MZ 24/04/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
- MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA** Pismo Ministra Zdrowia nr PLR.4600. 146.201 5.5. KWA informujące, że na podstawie art. 31 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz, 696, z późn. zm.), Minister Zdrowia informuje, iż pismem nr AOTMiT-OT-4351-25/KSM/2015 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przysłał uwagi do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Olysio (symeprewir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360.
- NFZ 2009** Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009. Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/4191/programy_terapeutyczne_2009.pdf
- NFZ 2013** Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6227/2014_012_II_zal.zip
- NFZ 74/2014** Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ Uchwała 20/2014** Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r.

- NFZ Uchwała 5/2014** 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.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stępień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapała A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierzanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Lakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- PGE HCV 2014** Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarek, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomasiewicz, Piotr Małkowski. http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf (data dostępu: 16 września 2014 r.)
- PPL Olysio 2015** Opis projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.
- PZH 1998** Meldunek roczny 1998 o zachorowaniach na choroby zakaźne, zatruciach i zakażeniach szpitalnych zgłoszonych w 1998 r. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej - Departament Zdrowia Publicznego. 1998.
- PZH 2014** Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 17.03.2014 r.
Dostęp on-line:
http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/Ch_2013_wstepne_dane.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2000** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 1999 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2000.
- PZH Biuletyn 2001** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2000 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2001.
- PZH Biuletyn 2002** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2001 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2002.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2001/Ch_2001.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku

- PZH Biuletyn 2003** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2002 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2003.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2002/Ch_2002.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2004** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2003 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2004.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2003/Ch_2003.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2005** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2004 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2005.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2004/Ch_2004.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2006** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2005 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2006.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2005/Ch_2005.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2007** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2007.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2006/Ch_2006.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2008** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2008.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2007/Ch_2007.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2009** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2009.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2010** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwwepidemiczny. Warszawa, 2010.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2011** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, De-

- partament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2011.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2012**
Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2012.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/Ch_2011.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Biuletyn 2013**
Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa, 2013.
Dostęp on-line: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 roku
- PZH Definicje 2011**
Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego (63 definicje). Zakład Epidemiologii NIZP-PZH, Wersja robocza (1h) styczeń, 2011.
- Ratajczak 2013**
Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2013, 82, 5, 355–362.
- Rowan 2004**
Rowan PJ, Tabasi S, Abdul-Latif M, Kunik ME, El-Serag HB. Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in veterans with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 530–4.
- Seyfried 2005**
Seyfried H, Brojer E, Grabarczyk B, Rosińska M, Gronowska A, Łętowska M. Analiza częstości wykrywania markerów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu c (HCV) u polskich dawców krwi w latach 1994-2003. *Przegl Epidemiol* 2005;59:807-814.
- STA SMV 2014**
Simeprevir for the treatment of genotype 1 and genotype 4 chronic hepatitis C. Single technology appraisal. NICE, 2014.
Dostęp on-line: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag455/documents>
Data ostatniego dostępu: 16 grudzień 2014 rok.
- STA SOF 2014**
Sofosbuvir – Chronic hepatitis C. Single technology appraisal. NICE, 2014.
Dostęp on-line: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag445/documents>
Data ostatniego dostępu: 16 grudzień 2014 rok
- Stępień 2011**
Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy? *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 15-20.
- Talal 2013**
Talal AH, LaFleur J, Hoop R, Pandya P, Martin P, Jacobson I, Han J, Korner EJ. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37(4):473-481.

Ustawa 2011

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zagożdżon 2009

Zagożdżon P, Parszuto J, Raj A, Całus-Kania D, Korczak A, Ejsmont J. Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażenia HCV wśród pracowników ochrony zdrowia w województwie pomorskim. Przegl Epidemiol 2009;63:39-43

Załączniki

Rozdział

IV

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

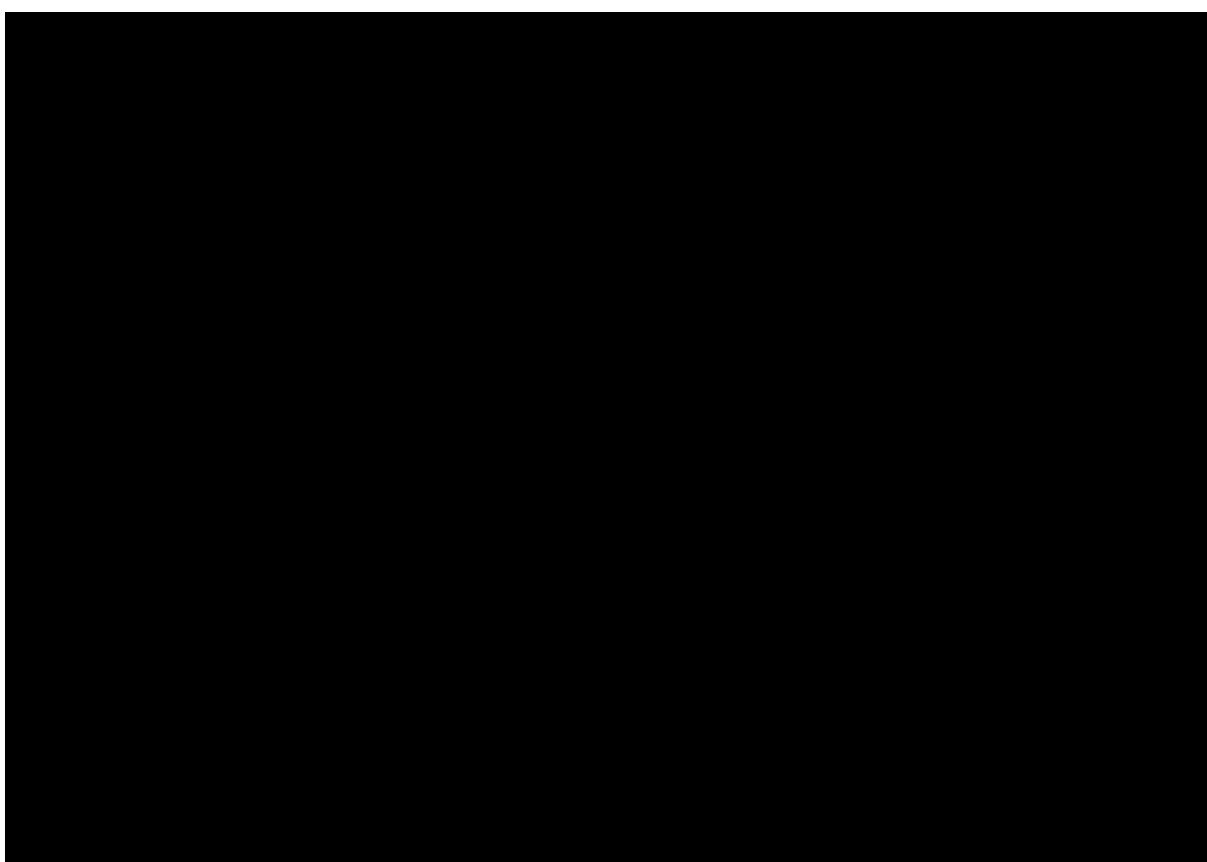
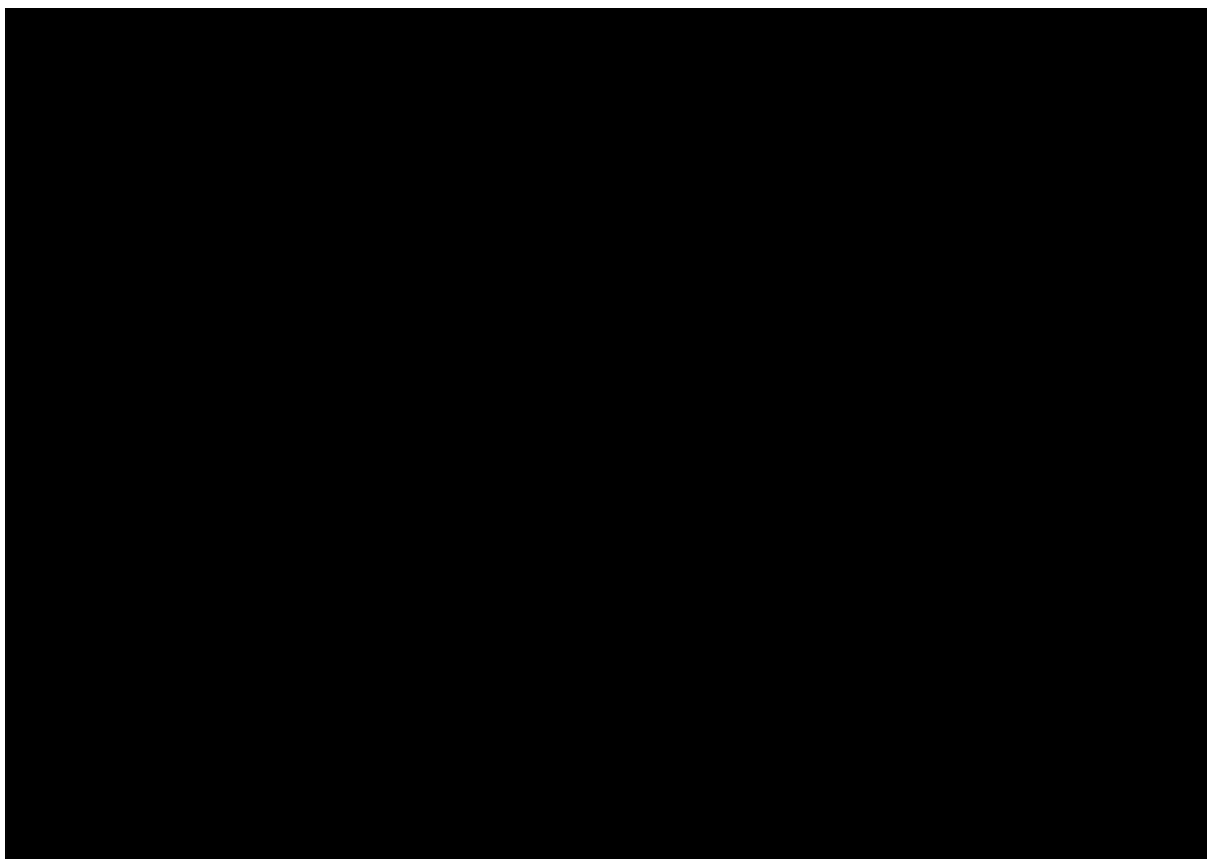
		Wiek	Płeć	Waga	Wzrost
1	1	■	■	■	■
	2	■	■	■	■
	3	■	■	■	■
2	1	■	■	■	■
	2	■	■	■	■
	3	■	■	■	■

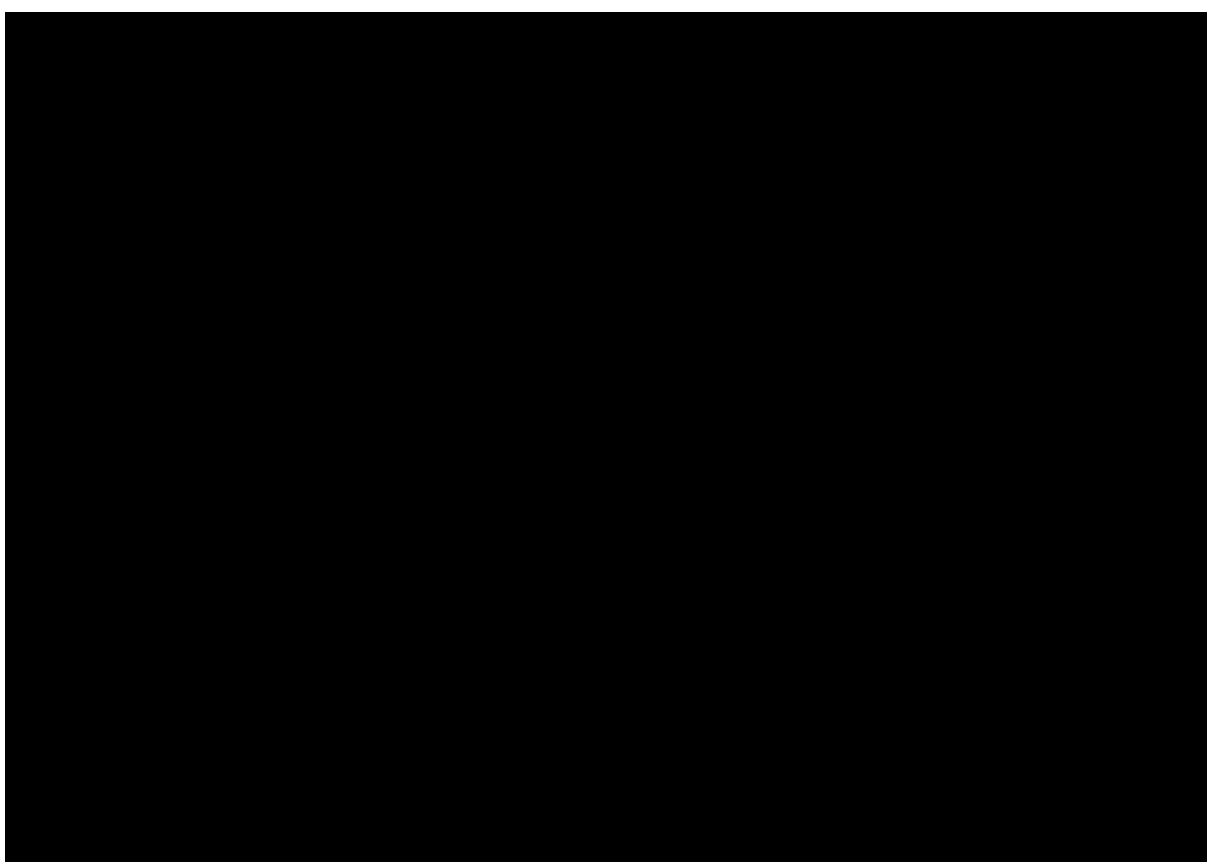
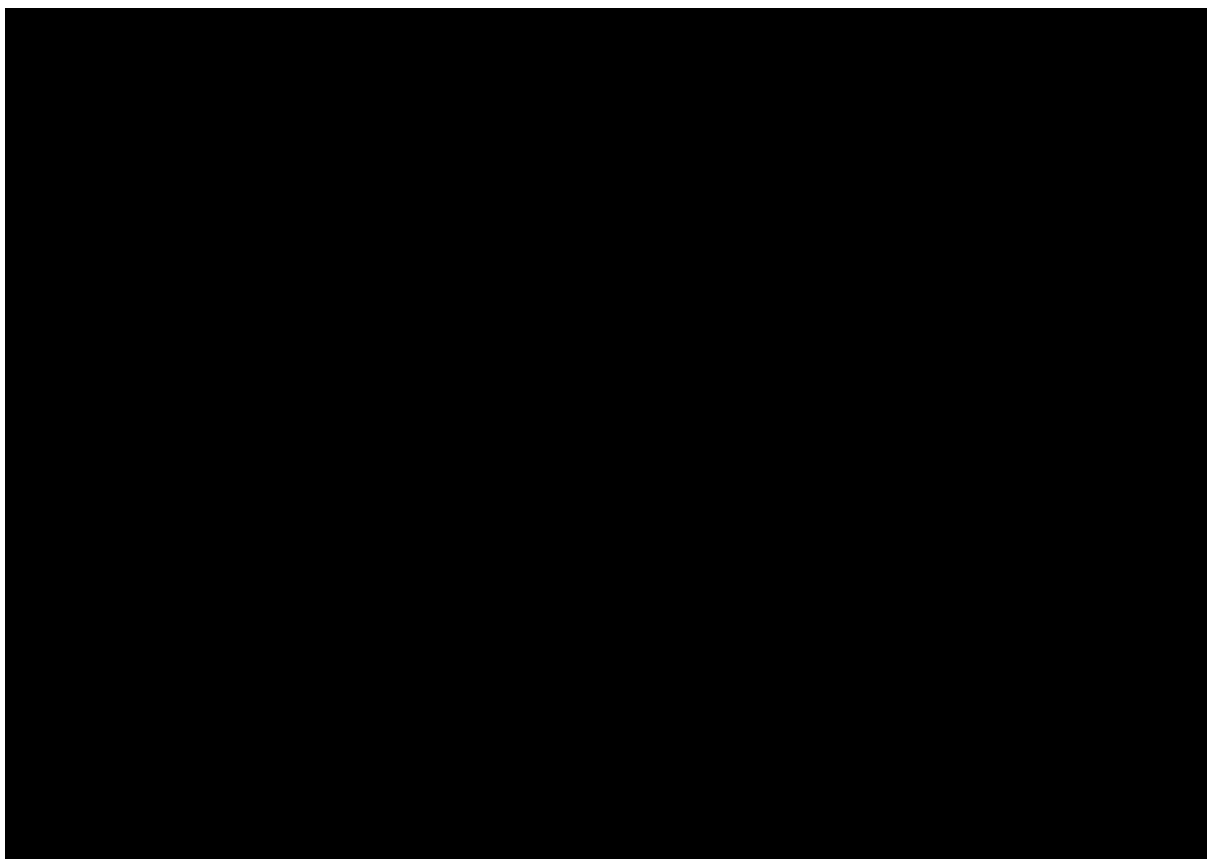
■

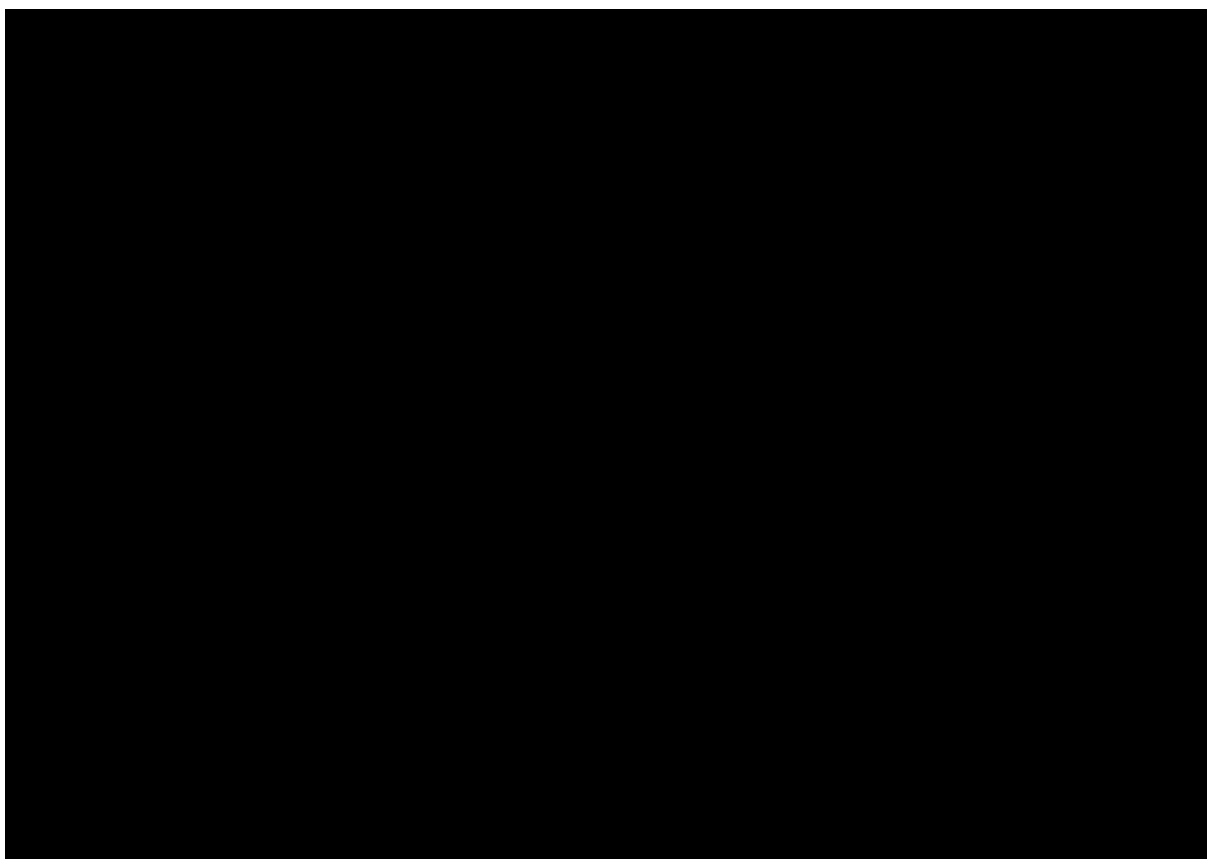
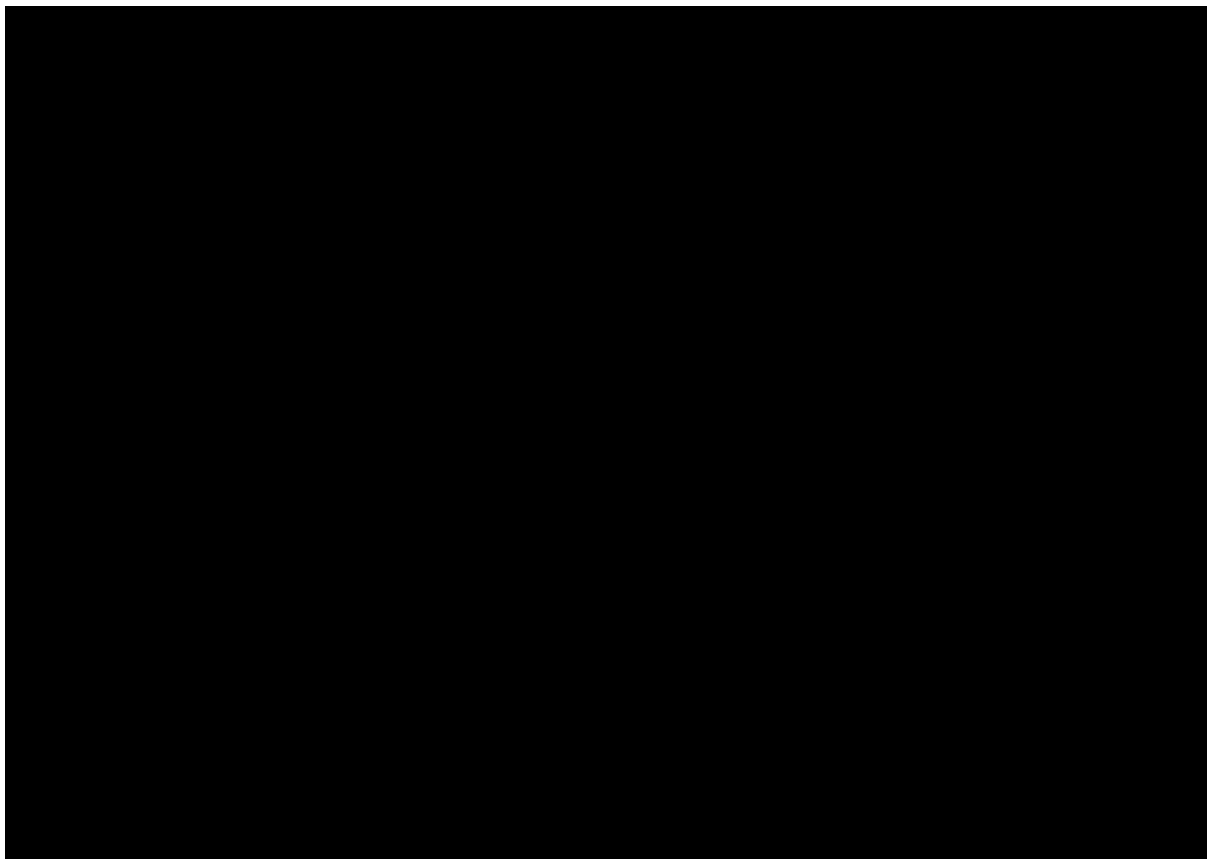
[Redacted]

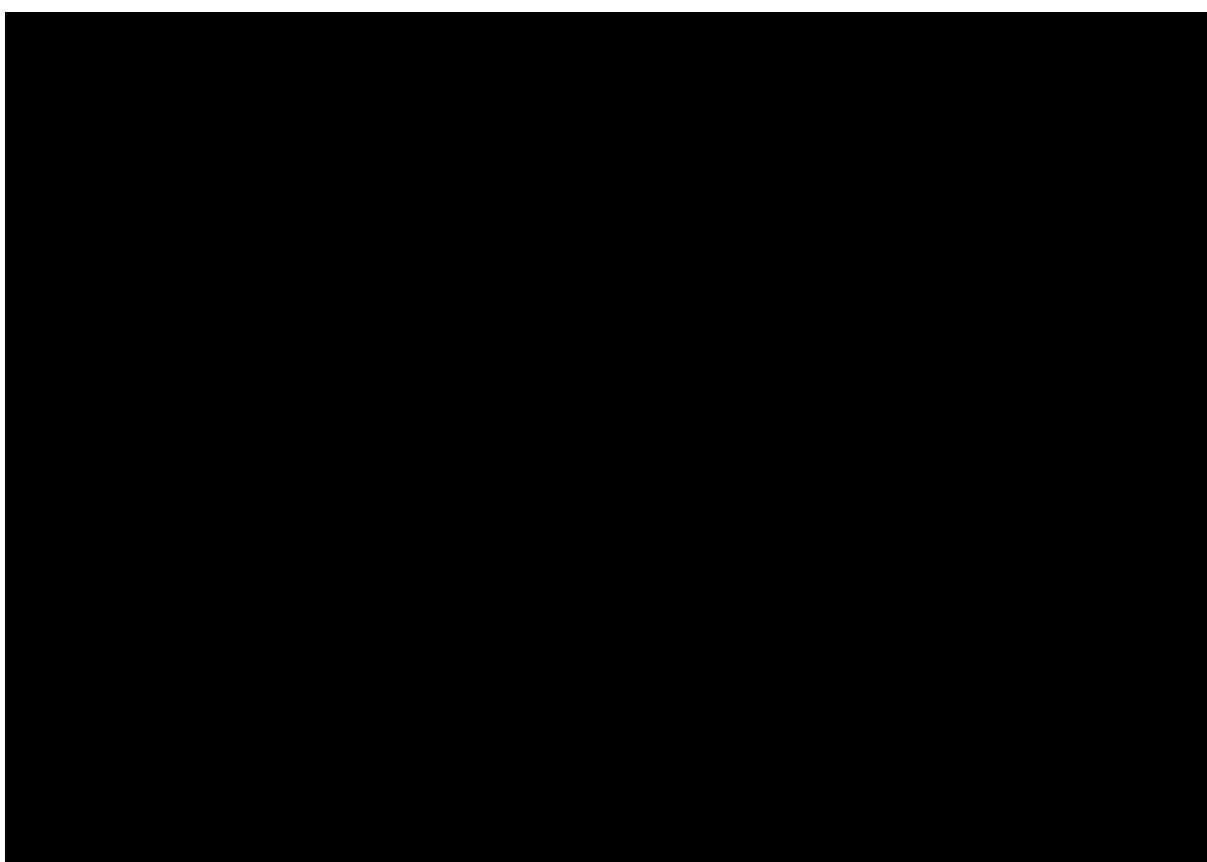
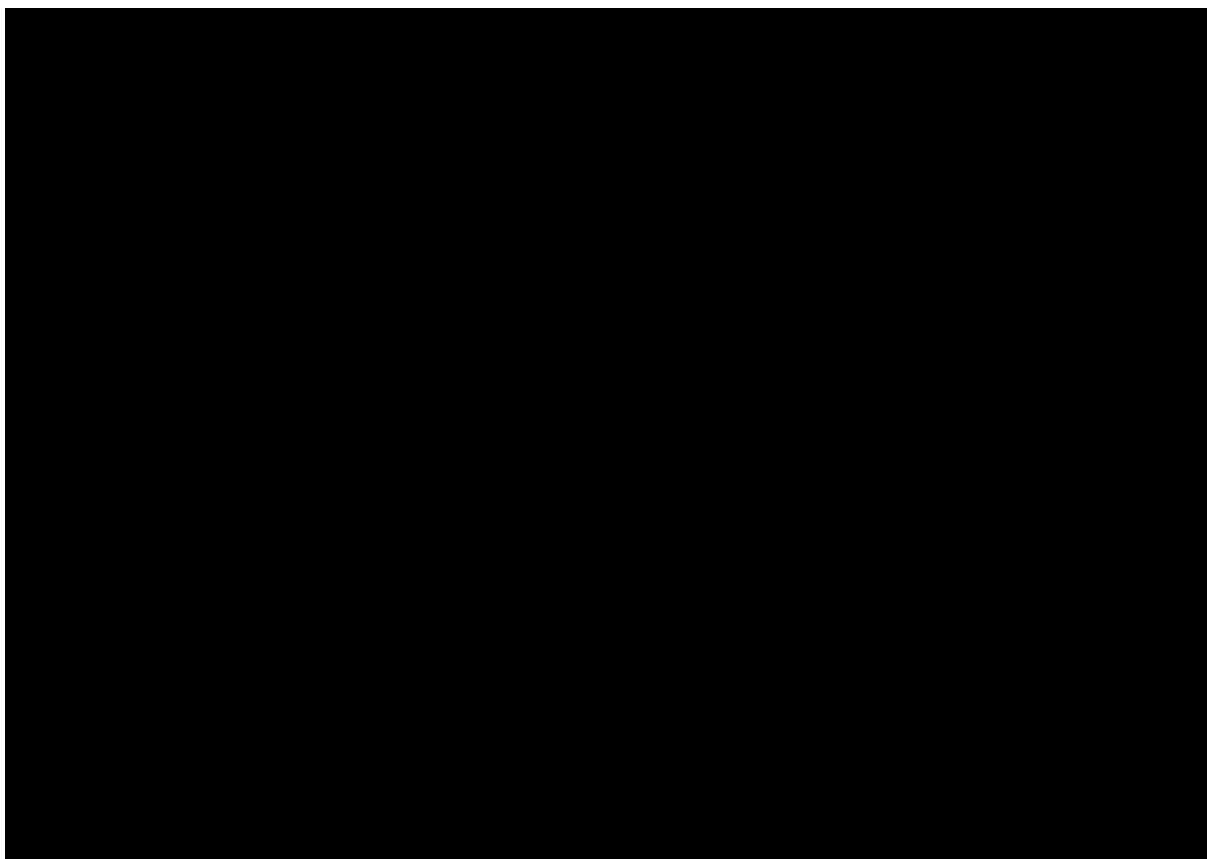
[Redacted]

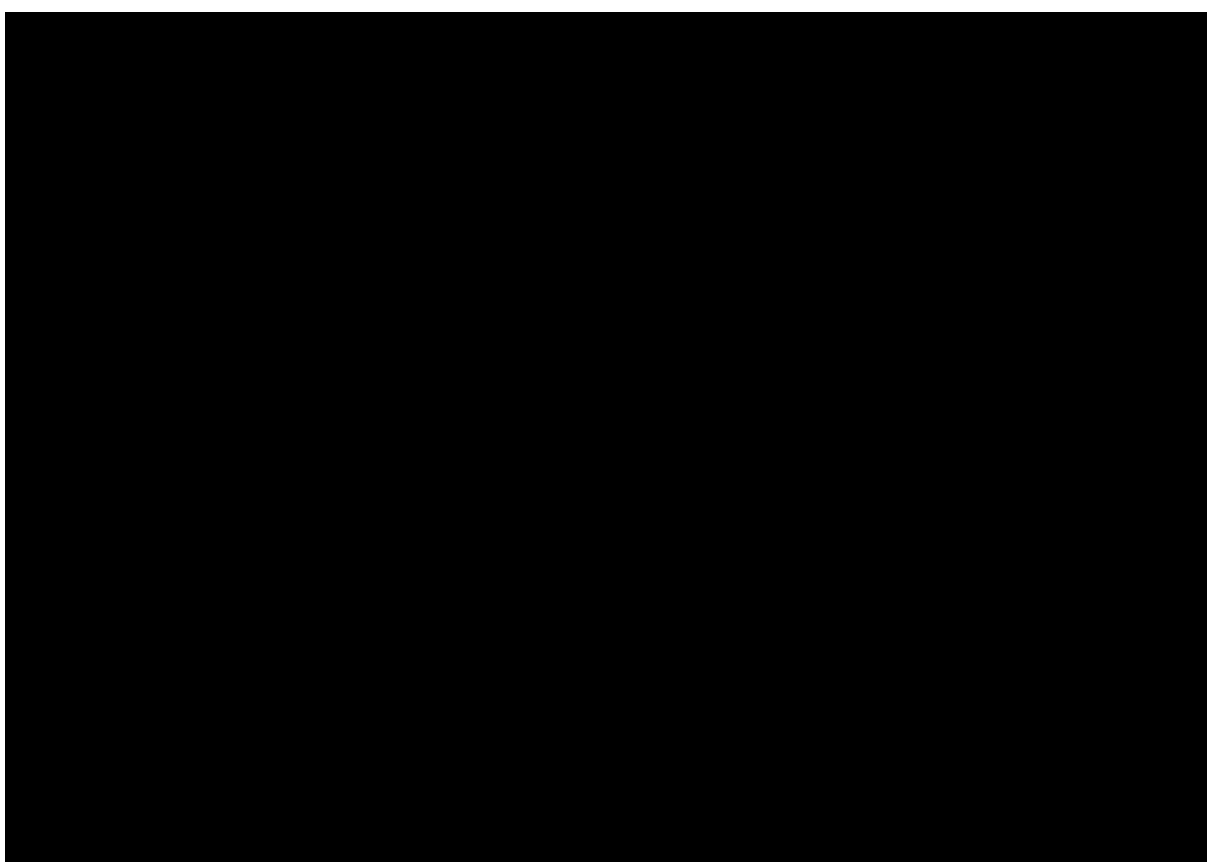
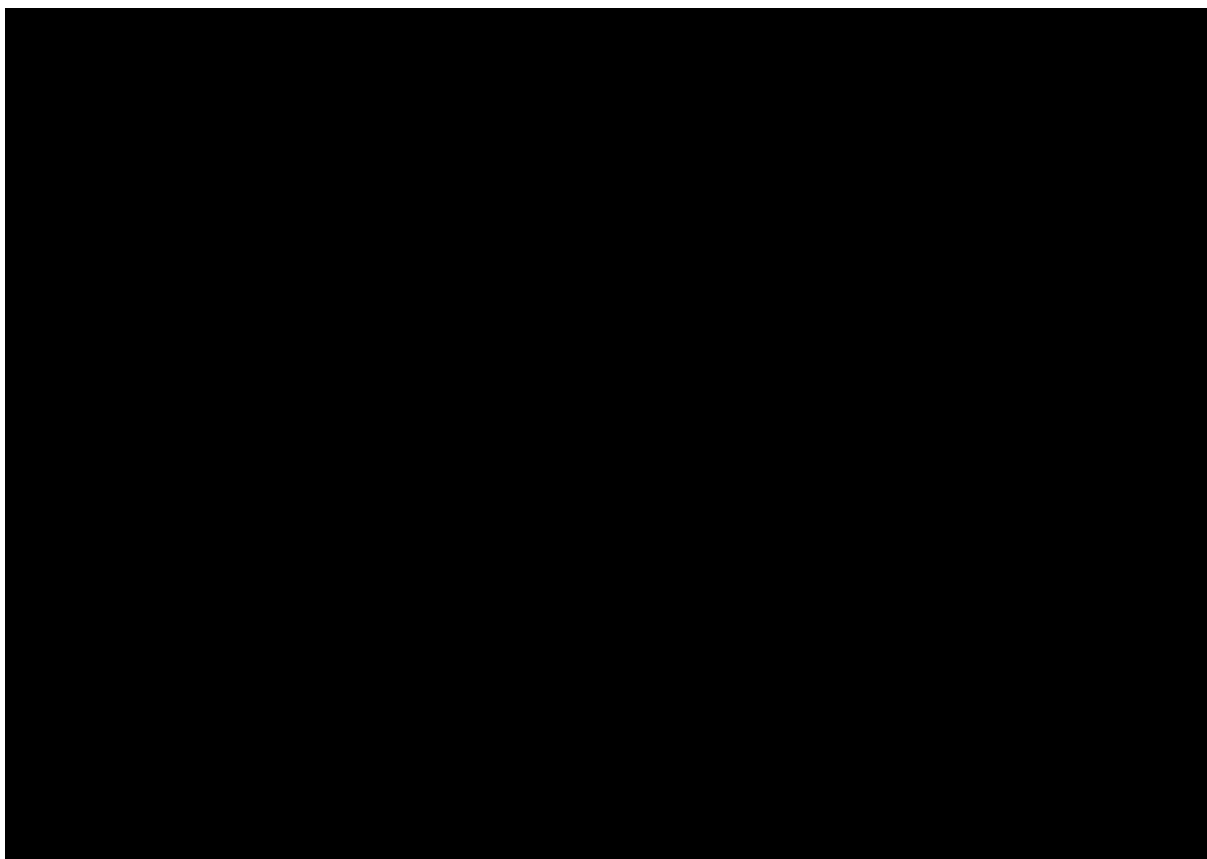
[Redacted]

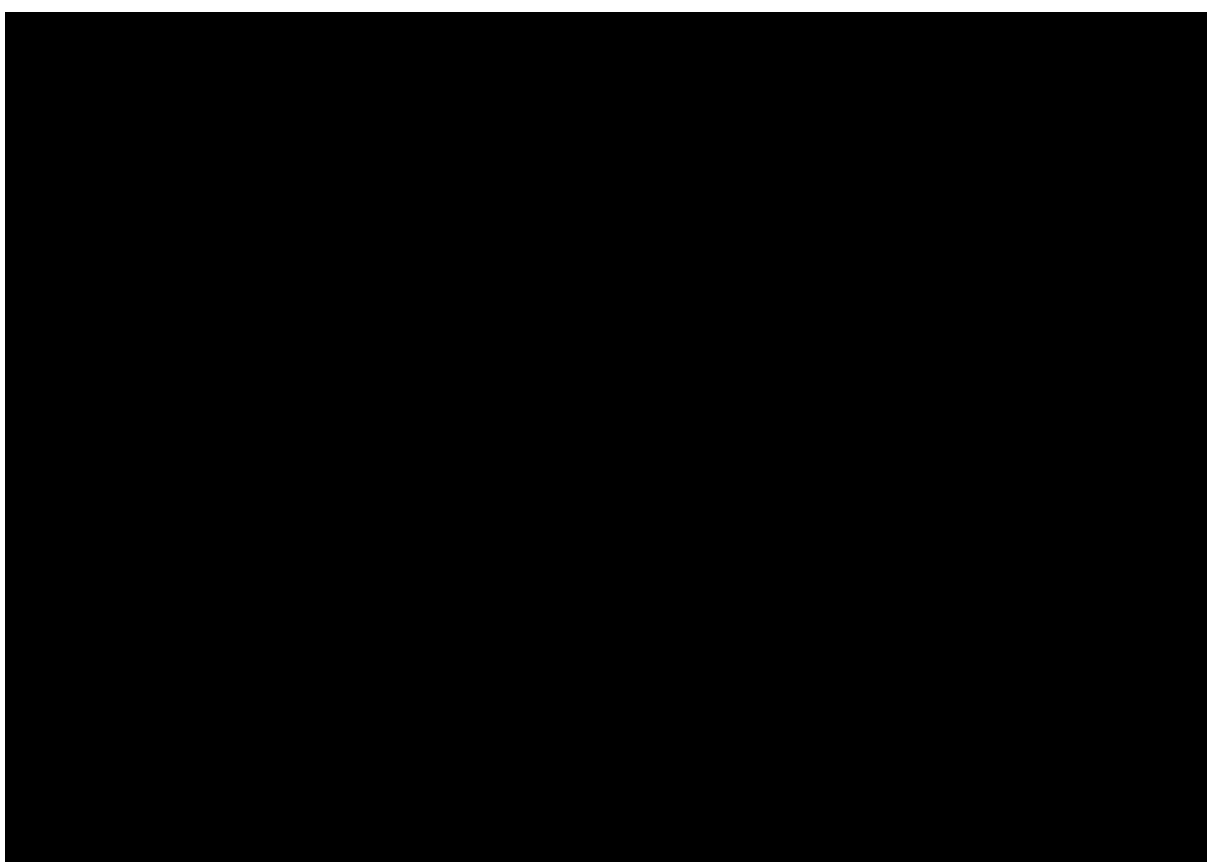
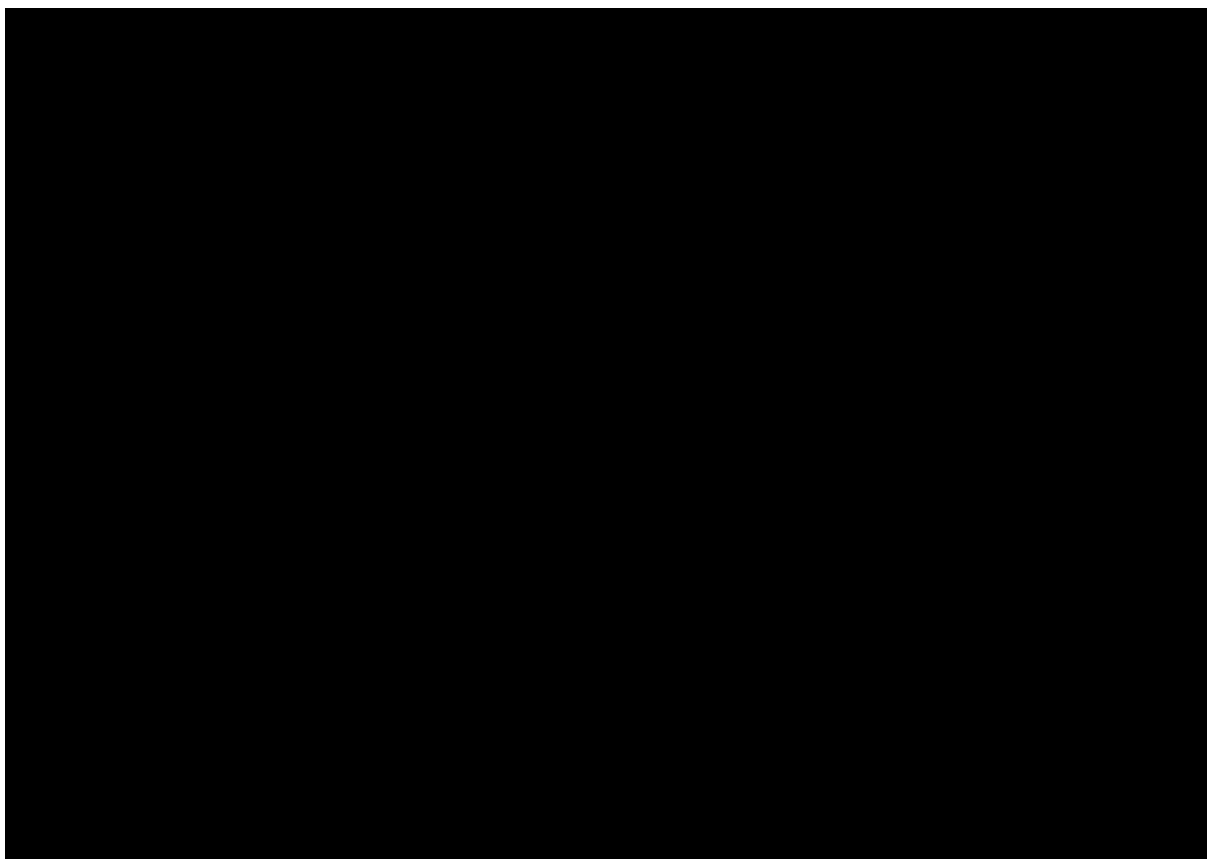












4.2 Kalkulacja liczby terapii trójlekowych w pierwszym roku refundacji

Inhibitory proteazy – telaprewir (Incivo®) i boceprewir (Victrelis®) – zostały objęte refundacją w ramach programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C od 1 maja 2013 roku (MZ 24/04/2013). Na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia raz w miesiącu publikowane są komunikaty o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w określonych jednostkach czasowych. Pierwsze niezerowe liczby zrefundowanych opakowań telaprewiru i boceprewiru pochodzą z czerwca 2013 r. Udział schematów trójlekowych w całkowitej liczbie terapii chorych z genotypem 1 określono w oparciu o dane o wielkości refundacji w pierwszym pełnym roku refundacji (czerwiec 2013 r. – maj 2014 r.; *Komunikat DGL 07/07/2014, Komunikat DGL 29/08/2014*). Oszacowania oparto ponadto na założeniach dotyczących udziału pacjentów wcześniej nieleczonych (*naïve*) oraz uprzednio leczonych (*experienced*) w terapii trójlekowej oraz średniej długość stosowania inhibitorami proteazy w zależności od linii leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zrefundowanych opakowań preparatów boceprewiru oraz telaprewiru w 2013 roku oraz 2014 roku.

Tabela 72. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 07/07/2014, Komunikat DGL 29/08/2014)

Okres	Liczba zrefundowanych opakowań	
	Boceprewir	Telaprewir
czerwiec – grudzień 2013 rok	549,25	3 516,18
styczeń-maj 2014 rok	782,31	2 124,64

Zgodnie ze schematami dawkowania inhibitorów proteazy w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, jedno opakowanie leku Incivo® (telaprewir) wystarcza na tygodniową terapię, natomiast w przypadku produktu leczniczego Victrelis® (boceprewir) jedno opakowanie pokrywa zapotrzebowanie chorego na 4 tygodnie terapii. Zrefundowaną liczbę tygodni leczenia odpowiednio dla telaprewiru i boceprewiru obliczono jako iloczyn liczby zrefundowanych opakowań oraz liczby tygodni leczenia przypadającej na opakowanie jednostkowe.

Tabela 73. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.

Okres	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	
	Boceprewir*	Telaprewir**
2013 rok	2 196,98	3 516,18
styczeń-maj 2014 rok	3 129,23	2 124,64

* ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1/4;

** ilość zużytych opakowań w ciągu tygodnia: 1.

W następnym etapie należało uwzględnić udziały chorych, którzy byli uprzednio leczeni oraz tych, u których nie stosowano wcześniej żadnej terapii. Zgodnie z oszacowaniem 3 z 4 ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym (zob. Rozdział 4.1.2) założono, że chorzy wcześniej

trójlekowych. Średni czas stosowania boceprewiru oraz telaprewiru w populacji chorych wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych został zaczerpnięty z modeli: ekonomicznego i BIA symeprewiru w terapii trójlekowej, przygotowanych na potrzeby oddzielnego wniosku refundacyjnego. Średnią długość terapii niezależnie od linii leczenia obliczono jako średnią z długości stosowania PI w populacjach wcześniej leczonych i nieleczonych chorych, ważoną udziałem pacjentów *naïve* i *experienced*.

Tabela 74. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.

Okres	Odsetek chorych	Średni czas stosowania PI [tyg.]	
		Boceprewir	Telaprewir
pacjenci wcześniej nieleczeni			
pacjenci wcześniej leczeni			

Znając liczbę zrefundowanych tygodni leczenia pacjentów z WZW C z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w 2013 i 2014 roku oraz średnią długość terapii możliwe było oszacowanie liczby terapii trójlekowych. Kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.

Okres	Średni czas stosowania	Zrefundowana liczba tygodni leczenia	Liczba pacjento-terapii
Schemat BOC/PR			
czerwiec-grudzień 2013 rok			
styczeń-maj 2014 rok			
Schemat TPV/PR			
czerwiec-grudzień 2013 rok			
styczeń-maj 2014 rok			

Liczba pacjento-terapii z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w pierwszym pełnym roku refundacji inhibitorów proteazy stanowi sumę oszacowanych liczebności w 2013 i 2014 roku.

Tabela 76. Liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C.

Parametr	Genotyp 1		
	Razem	<i>naïve</i>	<i>experienced</i>
Roczna liczba leczonych TPV	■	■	■
Roczna liczba leczonych BOC	■	■	■
Liczba leczonych PI - Razem	■	■	■

Liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C wyniosła 649 w pierwszym roku refundacji w programie lekowym.

4.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

4.4 Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio® w terapii pWZW C.	16
Tabela 2. Badania rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV w Polsce w latach 1999-2009 (na podstawie Stępień 2011).....	19
Tabela 3. Wirusowe zapalenie wątroby typu C (B17.1; B18.2) wg definicji przypadku z 2005 roku – liczba zachorowań i zapadalność.	22
Tabela 4. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku przyjętej w 2009 roku – liczba zakażeń i zapadalność.	23
Tabela 5. Oszacowanie rocznego zużycia pegylowanego interferonu w programie leczenia WZW C. .	24
Tabela 6. Kalkulacja rocznej liczby terapii przeciwwirusowej z zastosowaniem PR, w podziale na genotyp HCV.	25
Tabela 7. Chorzy z przewlekłym WZW typu C włączeni do programu terapeutycznego.	26
Tabela 8. Przepływ pacjentów w programie na podstawie danych z trzech ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a).	27
Tabela 9. Roczna liczebność populacji leczonej interferonami w podziale na linię leczenia i genotyp. 28	
Tabela 10. Częstości występowania poszczególnych przeciwwskazań do stosowania peg-IFN lub rybawiryny (Talal 2013).	30
Tabela 11. Zestawienie dostępnych danych dotyczących częstości występowania przeciwwskazań do stosowania interferonu u chorych z pWZW C.	33
Tabela 12. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy.	33
Tabela 13. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant minimalny.	34
Tabela 14. Roczna liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny.	34
Tabela 15. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant podstawowy).	35
Tabela 16. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant minimalny).	36
Tabela 17. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz istniejący (wariant maksymalny).	36
Tabela 18. Tempo osiągnięcia docelowego udziału PI w pierwszym roku refundacji.	37
Tabela 19. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant podstawowy.	37
Tabela 20. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant minimalny.	38
Tabela 21. Struktura leczenia przeciwwirusowego – scenariusz nowy, wariant maksymalny.	38
Tabela 22. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.	40
Tabela 23. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	41
Tabela 24. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.	42

Tabela 25. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.	42
Tabela 26. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).	43
Tabela 27. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).	43
Tabela 28. Czas stosowania leków przeciwwirusowych w schemacie SMV+SOF±RBV.	44
Tabela 29. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia.	45
Tabela 30. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.	45
Tabela 31. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.	46
Tabela 32. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie leczenia w schemacie SMV+SOF±RBV. ..	46
Tabela 33. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.	47
Tabela 34. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.	47
Tabela 35. Średni roczny koszt monitorowania i leczenia objawowego dla poszczególnych strategii.	48
Tabela 36. Roczne koszty leczenia jednego chorego – zestawienie zbiorcze.	49
Tabela 37. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	49
Tabela 38. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.	53
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	53
Tabela 40. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	54
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	55
Tabela 42. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	56
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	57
Tabela 44. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	58
Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	59
Tabela 46. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	60
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.	61
Tabela 48. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.	62
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	63
Tabela 50. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	64

Tabela 51. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Olysio®.	65
Tabela 52. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).	69
Tabela 53. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).	71
Tabela 54. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów trastuzumabu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.	71
Tabela 55. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Herceptin®.	72
Tabela 56. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających rytuksymabu w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).	73
Tabela 57. Prognozowana zmiana limitu finansowania preparatów rytuksymabu w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej, w wyniku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.	73
Tabela 58. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Mabthera®.	73
Tabela 59. Bilans wydatków płatnika.	74
Tabela 60. Dane ekspertów uczestniczących w ankiecie.	82
Tabela 61. Odsetek chorych z przewlekłym WZW C, u którego dochodzi rocznie do samoistnej eliminacji wirusa?	83
Tabela 62. Czy można przyjąć, populacja chorych zakażonych genotypami 1 lub 4 HCV są porównywalne w kontekście naturalnego przebiegu WZW?.....	83
Tabela 63. Odsetek chorych z WZW C, otrzymujących terapię 2-lekową (PegIFN/RBV) i 3-lekową (inhibitor proteazy + PegIFN/RBV), którzy stanowią chorzy wcześniej nieleczeni, oraz chorzy otrzymujący uprzednio leczenie przeciwwirusowe?.....	83
Tabela 64. Liczba chorych z przewlekłym WZW typu C, którzy zostali włączeni do programu lekowego w całej Polsce?.....	84
Tabela 65. Obecne udziały dostępnych inhibitorów proteazy, wśród chorych otrzymujących w programie lekowym terapię 3-lekową.	84
Tabela 66. Liczba chorych z WZW C (w skali całej Polski) wymagających leczenia, którzy nie otrzymują go z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania interferonu (wg ChPL).	85
Tabela 67. Jaki odsetek chorych otrzymujących obecnie terapię 2-lekową, będzie miało zastosowaną terapię 3-lekową z udziałem simeprewiru, jeżeli będzie refundowany w ramach programu lekowego (bez ograniczeń ze względu na stadium zwłóknienia i polimorfizm genotypu IL28B)?	85
Tabela 68. Udziały poszczególnych leków przeciwwirusowych w terapii 3-lekowej, przy założeniu utrzymania obecnego zakresu wskazań refundacyjnych (włóknienie w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera, u pacjentów wcześniej nieleczonych dodatkowo genotyp rs 12979860 IL 28 T/T).	86
Tabela 69. Udziały poszczególnych leków przeciwwirusowych w terapii 3-lekowej, przy założeniu, że ich wskazania refundacyjne nie będą ograniczone do włóknienia w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera oraz (u pacjentów wcześniej nieleczonych) genotypu rs 12979860 IL 28 T/T).	86

Tabela 70. Odsetek chorych z genotypem 1 lub 4 HCV, który spełnia przynajmniej jedno ze wskazań do zastosowania terapii bez interferonu.	87
Tabela 71. Odsetek chorych z genotypem 1 lub 4 HCV, u których zalecana jest terapia bez interferonu, otrzyma leczenie w schematach sofosbuwir + simeprewir ± rybawiryna przez 12 tyg. oraz sofosbuwir + rybawiryna przez 24 tyg., jeżeli terapie te będą refundowane w ramach programu lekowego w powyższych wskazaniach.	88
Tabela 72. Liczba zrefundowanych opakowań boceprewiru i telaprewiru (Komunikat DGL 07/07/2014, Komunikat DGL 29/08/2014)	96
Tabela 73. Zrefundowana liczba tygodni leczenia.....	96
Tabela 74. Średni czas stosowania leczenia telaprewirem i boceprewirem.....	97
Tabela 75. Liczba pacjento-terapii: terapia trójlekowa z udziałem boceprewiru i telaprewiru.....	97
Tabela 76. Liczba pacjentów otrzymujących terapię trójlekową w ramach programu leczenia WZW C.	98

4.5 Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	54
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	56
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	58
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	60
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	62
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	64