



ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

BOCEPREWIR W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WZW-C W POLSCE

Wersja 1.0



Kraków – maj 2012



HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

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

Projekt zakończono w maju 2012

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]
Korekta językowa: [REDACTED]
Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
02-677 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	6
1. Wprowadzenie do analizy	9
1.1. Cel	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	10
1.4. Technologia oceniana	12
1.5. [REDACTED]	12
1.6. Założenia analizy	13
1.7. Sposób przeprowadzenia analizy	16
2. Metodyka i dane źródłowe	17
2.1. Perspektywa analizy	17
2.2. Horyzont czasowy analizy	17
2.3. Populacja ogólna (zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym)	18
2.4. Populacja docelowa	19
2.5. Populacja obecnie leczona boceprewirem	21
2.6. Oceniana interwencja	21
2.7. Alternatywne interwencje	22
2.8. Zastępowanie alternatywnych interwencji	23
2.9. Rynek interferonów α w Polsce	24
2.10. Ograniczenia w dostępie do świadczeń – kolejki oczekujących	27
2.11. Koszty	30
2.12. Analiza wrażliwości	32
3. Wyniki	33
3.1. Scenariusz aktualny A	33
3.2. Scenariusz prognozowany P1	34
3.3. Wydatki inkrementalne	34
4. Wyniki dla dodatkowych scenariuszy	36
4.1. Scenariusz prognozowany P2	36
4.2. Wydatki inkrementalne (porównanie scenariuszy P2 i A)	36
4.3. Scenariusz prognozowany P3	37

4.4.	Wydatki inkrementalne (porównanie scenariuszy P3 i P2)	38
5.	Analiza wrażliwości	39
6.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	42
6.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	42
6.2.	Aspekty etyczne i społeczne	42
7.	Podsumowanie i wnioski	44
8.	Ograniczenia	46
9.	Dyskusja	48
10.	Bibliografia	52
11.	Spis tabel, wykresów i rysunków	55
12.	Aneks	57
12.1.	Epidemiologia	57
12.2.	Charakterystyka populacji	61
12.3.	Historyczne zużycie interferonów α i rybawiryny	64
12.4.	Rozkład zużycia interferonów pegylowanych α w scenariuszu aktualnym	71
12.5.	Wpływ boceprewiru na zużycie aktualnie refundowanych terapii	75
12.6.	Koszty	79

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BOC	Boceprewir
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV-RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa HCV (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IFNα	Interferon naturalny α
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFNα2a	Pegylowany interferon α 2a
PegIFNα2b	Pegylowany interferon α 2b
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
rIFNα2a	Rekombinowany interferon α 2a
rIFNα2b	Rekombinowany interferon α 2b
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Rybonucleic Acid</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WOT	Tydzień terapii (<i>Week of Treatment</i>)
WZW-B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW-C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem boceprewiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C).

Metodyka Boceprewir zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu przewlekłego WZW-C, wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem α oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Populację ogólną dla boceprewiru określono na podstawie wskazania rejestracyjnego, z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do terapeutycznego programu zdrowotnego. Populację docelową zawężono do dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem wirusem o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby ze zwłóknieniem wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lub pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 T/T IL 28.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013–2015). Analizę opracowano przy założeniu, że boceprewir będzie finansowany przez NFZ począwszy od 1 stycznia 2013 roku w ramach programu lekowego o zakresie odpowiadającym projektowi programu leczenia przewlekłego WZW-C.

[Redacted text block]

Prognozę sprzedaży i wydatków dla wszystkich rozważanych scenariuszy przeprowadzono na podstawie oszacowań liczebności populacji, danych ze sprawozdań NFZ, komunikatów NFZ oraz danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego. Dane te skompilowano z wynikami badań epidemiologicznych w zakresie długości trwania terapii przeciwwirusowej i wpływu boceprewiru na długość terapii. Prognozę sprzedaży boceprewiru przeprowadzono przy założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosować będą terapię trójkową (rozpowszechnienie wyniesie 100%).

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków oraz koszty świadczeń w programie lekowym (koszty świadczeń uwzględniono wyłącznie jako wydatki inkrementalne).

Jednostkowe koszty preparatów uzyskano z zarządzeń prezesa NFZ, koszt boceprewiru ustalony został przez Zamawiającego. W analizie pominięte zostały koszty działań niepożądanych oraz powikłań przewlekłego WZW-C. Oszczędności związane z leczeniem powikłań ujawniają się w horyzoncie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

Wydatki na boceprewir analizowane były w kontekście całkowitych wydatków na interferony α (pegylowane, rekombinowane, naturalny) stosowane w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (programach lekowych). Terapią zastępowaną przez terapię trójkową z boceprewirem będzie terapia skojarzona peginterferonem α i rybawiryną; interferony rekombinowane oraz naturalny α nie stanowią – zgodnie z programem terapeutycznym – bezpośredniej alternatywy dla terapii trójkowej z boceprewirem. Wydatki na interferony rekombinowane i naturalny α nie różnicują rozważanych scenariuszy, wobec czego nie przedstawiono ich w wynikach niniejszej analizy – tym bardziej, że nie odnaleziono danych pozwalających na wyodrębnienie zużycia tych leków w przewlekłym WZW-C (wydatki te znajdują się w pliku obliczeniowym analizy).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków na boceprewir, peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C, a także wydatków inkrementalnych na diagnostykę.

Wyniki

Realizacja świadczeń

Liczba kursów terapii peginterferonami α i rybawiryną realizowanych wśród pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV w latach 2013-2015 wyniesie [] rocznie. Liczba kursów terapii realizowanych w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV i po niepowodzeniu leczenia lub pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T (populacja) wyniesie [] rocznie.

Analiza główna

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

W scenariuszu prognozowanym P1 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

Wydatki związane z refundacją boceprewiru oszacowano na [] zł w 2013 roku, [] zł w 2014 roku i [] zł w 2015 roku. Łączne wydatki na peginterferony α i boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z finansowania boceprewiru w populacji docelowej, z uwzględnieniem oszczędności w kosztach diagnostyki i wynikających ze skrócenia czasu terapii peginterferonem α , oszacowano na [] zł w 2013 roku i [] zł rocznie w kolejnych latach.

Dodatkowe scenariusze

W scenariuszu prognozowanym P2 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą [] zł w 2013

roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

Wzrost wydatków wynikający ze zwiększenia liczby realizowanych kursów terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

W scenariuszu prognozowanym P3 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

Koszt refundacji boceprewiru oszacowano na [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku. Łączne wydatki na boceprewir i peginterferony α w terapii przewlekłego WZW-C wynoszą [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że finansowanie boceprewiru w terapii pacjentów z przewlekłym WZW-C w zakładanym kształcie (program lekowy, populacja docelowa obejmująca pacjentów z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 wirusa, po niepowodzeniu leczenia oraz pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem wirusa rs 12979860 IL T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera) spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Uzupełnienie schematu leczenia o nowoczesny lek zwiększa koszty terapii pacjenta – pomimo, że terapia trójkowa jest krótsza niż terapie stosowane w schematach dwulekowych. Należy pamiętać, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania boceprewiru ze środków publicznych pozwoli na udostępnienie pacjentom z przewlekłym WZW-C, u których najtrudniej uzyskać odpowiedź na leczenie – z genotypem 1 wirusa i po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia lub z genotypem rs 12979860 – opcji terapeutycznej, która realnie zwiększa ich szanse na eliminację wirusa oraz może prowadzić do opóźnienia wystąpienia odległych powikłań. Skuteczna terapia WZW-C redukuje do minimum ryzyko powikłań zakażenia, w tym tak poważnych i kosztownych komplikacji jak rak wątrobowokomórkowy lub przeszczep wątroby. Ze względu na przeciętny czas rozwinięcia się tych powikłań nie należy jednak oczekiwać istotnych oszczędności z nimi związanych w 3 najbliższych latach.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem boceprewiru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C).

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to choroba wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem HCV (*Hepatitis C Virus*), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. Zakażenie HCV przebiega typowo w sposób bezobjawowy, stąd większość osób nie jest świadoma nosicielstwa i pozostaje w stanie niezdiagnozowanym przez wiele lat. [1] Szacuje się, że u ok. 75-85% osób zakażonych wirusem HCV dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC).

Według WHO na świecie żyje ok. 170 mln osób zarażonych wirusem HCV, co stanowi 3% całkowitej populacji, natomiast na terenie Europy wartość ta waha się w przedziale od 2–5 milionów. [2] W Polsce liczbę osób z przeciwciałami anti-HCV szacuje się na 730 tys., a u ok. 230 tys. osób wykrywa się obecność HCV-RNA. [3] Corocznie diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań (zapadalność w 2008 r. wynosiła 6,2/100 tys. osób). [4, 5] Według danych epidemiologicznych w 2010 roku zdiagnozowano 1 941 nowych zachorowań, co odpowiadało zapadalności na poziomie 5,1/100 tys. mieszkańców. [6, 7] Zapadalność na WZW-C jak i rozwój choroby do formy przewlekłej jest zróżnicowane w zależności od wieku oraz płci. Współczynniki zachorowalności wskazują na zdecydowanie wyższe ryzyko zachorowania wśród mężczyzn niż wśród kobiet oraz głównie w grupie wiekowej od 50 do 54 lat. [5]

Schematy leczenia chorób wywołanych HCV są systematycznie modyfikowane, a ze względu na brak możliwej profilaktyki w postaci szczepień dąży się do jak najwcześniejszego wykrycia i leczenia choroby. [8] Skuteczne leczenie prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), definiowanej jako brak HCV-RNA w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia terapii. [9]

W Polsce pacjenci z manifestującym się WZW C leczeni są w ramach systemowego programu finansowanego przez NFZ. Na podstawie sprawozdań NFZ [10, 11] można szacować, że aktualnie miesięczne terapię rozpoczyna [REDACTED] pacjentów, co w skali roku pozwala na kwalifikację do terapii [REDACTED] osób.

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Rozwiązania systemowe

Leczenie przewlekłego WZW-C w Polsce finansowane jest z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) „Leczenie przewlekłego WZW typu C” od 2004 roku (do marca 2011 roku obowiązywał wspólny program terapii przewlekłego WZW typu B lub C). Program obowiązujący w kwietniu 2012 roku to dokument opublikowany w Zarządzeniu nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r z późniejszymi zmianami [12]. Od lipca 2012 roku terapeutyczne programy zdrowotne mają zostać zastąpione przez programy lekowe. [13].

Wspomniany TPZ ukierunkowany jest na leczenie przewlekłego WZW-C, a jego celem jest wydłużenie czasu przeżycia chorych, zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HCV, uzyskanie remisji choroby, a także poprawa jakości życia. W ramach TPZ aktualnie finansowane są następujące substancje czynne: interferon pegylowany $\alpha 2a$ i $\alpha 2b$, interferon rekombinowany $\alpha 2a$ i $\alpha 2b$, interferon naturalny oraz rybawiryna. Kwota przeznaczona na refundację interferonów α stosowanych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW-B lub C w 2011 roku wyniosła 114 mln zł, z czego 110 mln zł stanowiły koszty refundacji interferonów pegylowanych α (koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami α uwzględnione są w refundacji interferonów) [14].

Do programu kwalifikowane są osoby w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe WZW-C, u których stwierdzono obecność wirerii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, a także chorzy powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Kryteriami wykluczenia z TPZ są m.in. niewyrównana marskość wątroby, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy. [12]

Leczeniem pierwszego rzutu, przy braku przeciwwskazań, są interferony pegylowane α skojarzone z rybawiryną (w przypadku świadczeniobiorców w wieku do 18. roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany lub rekombinowany $\alpha 2b$). Leczenie trwa standardowo 24 tygodnie w przypadku zakażenia wirusem o genotypach 2 i 3 oraz 48 tygodni w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 i 4. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów α w terapii dwulekowej z rybawiryną lub w monoterapii (interferony rekombinowane α lub interferon naturalny α). [12]

Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2011 wskazują, iż standardowym leczeniem zakażenia genotypem 1 HCV osób dorosłych powinna być terapia trójkowa z zastosowaniem PegIFN α i RBV oraz inhibitora proteazy (boceprewir lub telaprewir). [15] W chwili obecnej zaden z inhibitorów proteazy nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z projektem programu lekowego dla WZW-C rozważanym w niniejszym opracowaniu, w ramach systemowego leczenia dostęp do terapii trójkowej uzyskaliby pacjenci z podgrup o najniższym prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na terapię w schemacie PegIFN α +RBV: pacjenci po niepowodzeniu poprzedniej terapii lub pacjenci z genotypem RS 12979860 i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera. Z obecnych warunków kwalifikacji pacjentów uprzednio leczonych (warunek progresji zwłóknienia i istotnej klinicznie degeneracji wątroby przy pierwszej kwalifikacji do terapii) wynika, że również pacjenci po niepowodzeniu terapii to pacjenci ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

1.3.2. Wydatki

Wysokość aktualnych wydatków na terapię przewlekłego zapalenia wątroby – w tym terapię pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie komunikatów NFZ [14, 16]. Zestawienie wydatków za rok 2011 i za pierwszą połowę 2012 roku przedstawiono poniżej.

Tabela 1
Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C)

Substancja	1-12.2011 [zł]	1-6.2012 [zł]
Peginterferon alfa	109 810 066	52 698 681
Peginterferon alfa-2A	84 109 346	39 939 051
Peginterferon alfa-2B	25 700 721	12 759 630
Interferon rekombinowany alfa	700 238	30 109
Interferon alfa-2A	469 018	7 955
Interferon alfa-2B	231 220	22 154
Interferon alfa	3 401 240	1 627 840

Aktualne wydatki na interferony pegylowane α 2a i α 2b w terapii WZW-C (podstawa terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru) oszacowano na podstawie danych NFZ przedstawionych powyżej i założonego w obliczeniach odsetka zużycia PegIFN α 2a przypadającego na terapię WZW-C (patrz rozdział 12.3). Wydatki na terapię z zastosowaniem interferonów pegylowanych w leczeniu WZW-C obejmują koszty pełnej terapii skojarzonej PegIFN α 2 + rybawiryna – w analizowanym okresie (rok 2011 i pierwsza połowa roku 2012) preparaty rybawiryny rozliczane były w ramach wyceny interferonów (Tabela 2).

Tabela 2.
Wartość świadczeń – interferony pegylowane w terapii WZW-C

Substancja	Wydatki poniesione w 2011	Wydatki poniesione do czerwca 2012
Peginterferon alfa2		

1.4. Technologia oceniana

Boceprewir został zarejestrowany w Europie w lipcu 2011 roku. [17] Lek dostępny jest pod nazwą handlową Victrelis® w postaci tabletek doustnych zawierających 200 mg substancji czynnej. Boceprewir wskazany jest w leczeniu przewlekłego WZW-C, wywołanego zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, w skojarzeniu z peginterferonem α oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [18].

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują, iż terapia polegająca na dodaniu boceprewiru do leczenia standardowego opartego na schemacie PegIFN α + RBV charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością od standardowego leczenia w odniesieniu do głównego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, jakim jest SVR.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna dostępna w programie lekowym refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej. W programie lekowym leczenia przewlekłego WZW-C refundacja ograniczona jest aktualnie do następujących grup:

- 1024.1, interferonum alfa;
- 1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a;
- 1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b;
- 1074.1, Peginterferonum alfa 2a;
- 1074.2, Peginterferonum alfa 2b;
- 1075.0, Ribavirinum. [19]

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla boceprewiru w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
2. podobna skuteczność.

Równocześnie należy wziąć pod uwagę brzmienie ustępu 3 tego samego artykułu, który daje możliwość Radzie Przejrzystości wydania opinii o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Boceprewir jest lekiem innowacyjnym, charakteryzującym się w stosunku do obecnie refundowanych leków w terapii przewlekłego WZW-C:

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania,
- inną drogą podania,
- istotnie wyższą skutecznością. [20]

Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii trójkowej z boceprewirem w leczeniu przewlekłego WZW-C, zarówno wśród pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, [REDACTED]

1.6. Założenia analizy

Przeprowadzono prognozę wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z finansowaniem boceprewiru w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV na lata 2013–2015 (scenariusz prognozowany) oraz prognozę wydatków płatnika publicznego przy założeniu utrzymania obecnego stanu finansowania terapii stosowanych w przewlekłym WZW-C (scenariusz istniejący).

Przyjęto, że boceprewir refundowany będzie w populacji dorosłych chorych z przewlekłym WZW-C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lub u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera (populacja rozważana we wniosku), spełniających kryteria kwalifikacji do terapeutycznego programu zdrowotnego (rozdział 2.4).

Założono, że boceprewir finansowany będzie począwszy od 2013 roku i na zbliżonych zasadach z obecnie finansowanymi terapiami przeciwwirusowymi, tj. w ramach programu lekowego zgodnego z projektem przekazany przez Zamawiającego.

Obowiązujący na dzień złożenia wniosku TPZ leczenia przewlekłego WZW-C dopuszcza stosowanie rIFN α wyłącznie w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α . Grupa pacjentów stosująca rIFN α nie kwalifikuje się tym samym do terapii boceprewirem, gdyż jest on wskazany w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV.

IFN α w leczeniu przewlekłego WZW-C jest obecnie finansowany u pacjentów u których terapia PegIFN α lub rIFN α zakończyła się niepowodzeniem (w przypadku potwierdzonej celowości ponownego rozpoczęcia leczenia), u pacjentów z nietolerancją i innymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu PegIFN α lub rIFN α , a także u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby [12]. Potencjalnie pierwsza i ostatnia wymieniona grupa pacjentów teoretycznie mogłaby kwalifikować się do terapii trójkowej z boceprewirem. Sekwencyjność leczenia w ramach

programu lekowego, z której wynika, że IFN α stosowany jest praktycznie tylko u pacjentów, u których terapia PegIFN α jest wykluczona, sprawia że zastępowanie IFN α przez schemat trójkowy z boceprewirem jest bardzo mało prawdopodobne – szczególnie w kontekście ograniczeń w dostępie do terapii – i tym samym nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

Głównymi źródłami danych na podstawie których przeprowadzono prognozy są oszacowania populacji z WZW-C (pacjenci zdiagnozowani, z HCV-RNA, pacjenci kwalifikujący się do leczenia w programie), które skojarzono z ilościową sprzedażą interferonów pegylnych α , rekombinowanych α oraz naturalnego α , a także rybawiryny, w latach 2006–2011 (dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego) oraz informacjami ze sprawozdań NFZ dotyczące wydatków na leki finansowane w ramach TPZ oraz liczby pacjentów leczonych w programie.

W odniesieniu do danych o liczbie realizowanych w Polsce terapii oszacowano liczbę pacjentów, którzy w kolejnych latach spełnili warunki kwalifikujące do terapii w ramach programu leczenia WZW-C. Założono, że liczba osób kwalifikujących się do leczenia – tj. zdiagnozowanych i mających wskazanie do terapii WZW-C (z manifestującą się postacią WZW-C i określonym poziomem zwłóknienia wątroby, bez przeciwwskazań do leczenia) w latach 2013-2015 będzie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili warunki kwalifikacji w latach ubiegłych. Konieczność wystąpienia zwłóknienia wątroby jako warunku kwalifikacji do terapii WZW-C w ramach programu NFZ implikuje, że przy relatywnie wolno postępujących zmianach chorobowych nawet ewentualne zwiększenie wykrywalności WZW-C w przyszłych latach, nie zmieni w najbliższym okresie w sposób istotny liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie (z manifestującym się przewlekłym WZW-C i istotnym klinicznie zwłóknieniem wątroby). Przyjęto ponadto, że liczba osób realizujących leczenie w programie z zastosowaniem terapii skojarzonej interferonem pegylowanym i rybawiryną będzie analogiczna z szacowaną liczebnością populacji, u której prowadzono leczenie z zastosowaniem tej terapii w roku 2011.

W analizie zużycia leków w populacji docelowej znaczenie ma ponadto ocena ograniczeń w dostępie do terapii, wynikających m.in. z wysokości kontraktów przyznawanych na lecnictwo szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Z badań epidemiologicznych wynika, że liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego może być w przyszłości znacznie większa – liczbę osób z HCV-RNA w Polsce szacuje się według najczęściej cytowanych doniesień na ok. 230 tysięcy [3] (patrz rozdział 12.1).

Ograniczenia w dostępie do świadczeń z zakresu leczenia przewlekłego WZW-C uwiadaczają się także w inicjatywach NFZ dotyczących wprowadzenia raportowania czasu oczekiwania na terapię – począwszy od lutego 2012 r. świadczeniodawcy mają obowiązek sprawozdawać liczbę osób oczekujących na rozpoczęcie leczenia przewlekłego WZW-C w ramach TPZ. Można oczekiwać, że w ślad za wprowadzeniem statystyk ograniczeń dostępu do terapii rozpoczęte zostaną prace mające na celu zwiększenie dostępności do leczenia, które będą skutkować zwiększeniem finansowania bądź zmniejszeniem kosztów terapii. W związku z powyższym, w analizie rozważono dodatkowe scenariusze uwzględniające poprawę dostępności pacjentów do terapii przewlekłego WZW-C.

Tabela 3.
Źródła danych uwzględnionych w analizie

Parametr	Źródło
Sprzedaż interferonów pegylowanych α , rekombinowanych α oraz naturalnego α	Dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego Sprawozdania NFZ [14, 21–26]
Cena boceprewiru	Zamawiający
Ceny pozostałych leków	Zarządzenia Prezesa NFZ [12]
Koszty diagnostyki i pozostałych świadczeń związanych z realizacją terapii przewlekłego WZW-C	Zarządzenia Prezesa NFZ [12]

1.7. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2007.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla boceprewiru.
2. Oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii w programie leczenia WZW-C oraz przeciętną liczbę kursów terapii PegIFNa+RBV przypadających na leczenie tych pacjentów w kolejnych latach.
3. Oszacowano zużycie peginterferonów α (w terapii przewlekłego WZW-C) oraz boceprewiru – w przypadku włączenia go do refundacji i przy założeniu zachowania dotychczasowego zakresu finansowania terapii. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla założenia utrzymania aktualnie realizowanej liczby świadczeń w ramach terapii przewlekłego WZW-C i przy założeniu zwiększenia dostępności do terapii interferonami α . Szczegółowy opis zużycia leków w populacji docelowej opisano w aneksie.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w latach 2013–2015 związane z finansowaniem leczenia przeciwwirusowego.
5. Obliczono wydatki inkrementalne na leki.
6. Obliczono wydatki inkrementalne na diagnostykę.
7. Obliczono całkowite wydatki inkrementalne, uwzględniające wydatki na leki i diagnostykę.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na finansowanie boceprewiru oraz wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w analizie (PegIFN α 2a, PegIFN α 2b, rIFN α 2a, rIFN α 2b, IFN α) w ramach programu lekowego i brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny + pacjenci).

Terapia trójkowa z boceprewirem przełoży się na oszczędności w leczeniu ciężkich powikłań choroby wątroby – zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjentów, jednak oszczędności te najprawdopodobniej nie ujawnią się w okresie prognozy uwzględnionym w niniejszej analizie. W związku z powyższym w analizie uwzględniono wyłącznie koszty płatnika publicznego związane z realizacją terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego).

2.2. Horyzont czasowy analizy

Przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013–2015. Analizę opracowano przy założeniu, że zasady i poziom finansowania interferonów α pozostaną niezmienione w okresie którego dotyczy prognoza. Przyjęto, że boceprewir będzie finansowany począwszy od stycznia 2013 roku.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii [27]. Oceniana interwencja nie była do tej pory finansowana w Polsce, jednak należy się spodziewać, że stabilizacja sprzedaży nastąpi względnie szybko. W analizie zakłada się, że dołączenie boceprewiru do terapii skojarzonej interferonem pegylowanym α i rybawiryną będzie leczeniem z wyboru w populacji docelowej. Stabilizacja zużycia leku będzie więc w sposób ścisły związana ze zużyciem aktualnie refundowanych interwencji, które – ze względu na wieloletnie finansowanie w przewlekłym WZW-C – mają już ustalone pozycje rynkowe.

2.3. Populacja ogólna (zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym)

Definicja

Populacja szeroka dla boceprwiru, rozumiana jako pacjenci u których boceprewir może być zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje dorosłych chorych z przewlekłym WZW-C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W związku z charakterem terapii – leczenie skojarzone z PegIFN α i rybawiryną, chorzy muszą ponadto spełniać kryteria kwalifikacji do terapeutycznego programu zdrowotnego, określone poniżej.

Aktualnie (na dzień złożenia wniosku) do TPZ kwalifikują się chorzy na przewlekłe WZW-C w wieku powyżej 3 lat, u których stwierdzono:

- obecność wirerii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby;

a także świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.

Interferony pegylowane α mogą być stosowane u pacjentów (zgodnie z TPZ):

- dializowanych,
- przed i po przeszczepach narządowych,
- nieleczonych uprzednio interferonami,
- z nawrotem zakażenia,
- u których terapia interferonem rekombinowanym α lub interferonem rekombinowanym α i rybawiryną okazała się nieskuteczna,
- u których terapia interferonem pegylowanym α innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.

Liczebność

Potencjalnie tak szeroko zdefiniowana grupa chorych liczy nawet 230 tysięcy osób z przewlekłym WZW-C, przy czym wiarygodność tego parametru jest bardzo ograniczona (patrz rozdział 12.1). Na brak możliwości oszacowania liczby pacjentów ze wskazaniem do terapii wskazano również w obowiązującym obecnie (na dzień złożenia wniosku) programie terapeutycznym leczenia przewlekłego WZW-C [12]. Liczbę pacjentów kwalifikujących się zgodnie z obecnie realizowanym programem do leczenia interferonami oszacowano na [REDACTED] rocznie. Z tej grupy 84% pacjentów to osoby z genotypem wirusa 1 (patrz rozdział 12.2.1). Tym samym, liczbę pacjentów, u których boceprewir mógłby być stosowany zgodnie ze wskazaniem i w ramach obowiązujących w Polsce warunków kwalifikacji do leczenia peginterferonami i rybawiryną można szacować

maksymalnie na [REDAKTOWANE] – nie wszystkie osoby z tej grupy kwalifikują się do leczenia interferonami pegylowanymi i nie u wszystkich zrealizowany zostanie pełny kurs terapii. Wyniki oszacowania wydatków dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym i spełniającej warunki kwalifikacji do terapii PegIFN α przy zachowaniu zgodnej z danymi za rok 2011 standardów realizacji leczenia PegIFN α można wygenerować w skrószycie obliczeniowym, który jest częścią niniejszego opracowania (symulacja przy założeniach refundacji BOC od pierwszej linii leczenia dla obu preparatów peginterferonu i dla dowolnego stopnia włóknienia wątroby).

Szacunkowa liczba kursów terapii PegIFN α zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (przy zachowaniu stałej liczby osób kwalifikowanych do terapii w programie leczenia WZW-C zgodnej z danymi za rok 2011 i zachowania standardów realizacji świadczeń w programie jak w roku 2011) przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Szacunkowa liczba realizowanych kursów terapii w populacji zgodnej ze wskazaniem

Podgrupa	Średnia liczba kursów w roku
Przewlekłe WZW-C – terapia PegIFN α	[REDAKTOWANE]
W tym: genotyp 1 wirusa (populacja ogólna)	[REDAKTOWANE]

2.4. Populacja docelowa

Projekt programu lekowego

Zgodnie z ustaloną treścią programu lekowego, kwalifikują się do niego pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C spełniający następujące kryteria ogólne:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- obecność zmian zapalnych i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.

Dodatkowo, do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. U tych osób nie musi być spełnione kryterium główne włączenia do programu lekowego dotyczące zmian zapalnych i włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby.

Zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji, boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem α i rybawiryną można stosować u pacjentów powyżej 18 roku życia z genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:

- dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 T/T,
lub

- pacjentów uprzednio leczonych przeciw WZW-C:
 - leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej
 - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
 - z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
 - z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Populacja docelowa została określona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej [20] i analizy ekonomicznej [28]. Bezwzględna skuteczność terapii zawierającej boceprewir jest porównywalna zarówno w grupie pacjentów, którzy nie byli dotąd poddawani terapii przeciw WZW-C, jak również u tych, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. W przypadku terapii dwulekowej skuteczność w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub z genotypem rs 12979860 IL T/T jest niższa niż dla pacjentów nieleczonych, co łącznie z danymi o efektywności bezwzględnej boceprewiru świadczy o wyższej korzyści względnej z zastosowania terapii trójkowej u pacjentów wcześniej leczonych [20].

Liczebność

Podobnie jak w przypadku populacji rozważanej we wniosku, na podstawie liczby osób kwalifikujących się do leczenia WZW-C w ramach programu (ogółem) oraz liczby przeciętnej długości kursów terapii skojarzonych PegIFNa2α+RBV oszacowano liczbę kursów terapii realizowanych w populacji docelowej (Tabela 5). Obliczenia dokonano na podstawie liczby kursów terapii realizowanych w populacji (właściwych dla liczby kwalifikowanych do leczenia pacjentów z WZW-C zgodnie z danymi epidemiologicznymi) i z uwzględnieniem struktury populacji leczonej w programie (szczegóły dotyczące danych i obliczeń przedstawiono w aneksie, rozdział 12.2). Szacunkowa liczba kursów w populacji docelowej wynosi [REDACTED] terapii średniej długości rocznie. Zakładając równomierne kwalifikowanie pacjentów do programu w ciągu roku oznacza do [REDACTED] pacjentów leczonych w ciągu roku kalendarzowego (włączając w to pacjentów kwalifikowanych w ostatnim okresie roku i leczonych tylko przez krótki fragment roku kalendarzowego – parametr odpowiadający liczbie unikalnych kodów PESEL raportowanych przez NFZ).

Tabela 5.
Szacunkowa liczba realizowanych kursów terapii w populacji docelowej

Podgrupa	Średnia liczba kursów w roku
Populacja docelowa	■

2.5. Populacja obecnie leczona boceprewirem

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego obecnie boceprewirem leczonych jest ■■■■■.

2.6. Oceniana interwencja

Boceprewir (preparat Victrelis®) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. Dostępny jest w kapsułkach zawierających 200 mg substancji. [29]

Preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych z przewlekłym WZW-C o genotypie 1 HCV, ze skompensowaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Boceprewir stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [29]

Boceprewir podawany jest doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę (dawka dobową 2 400 mg). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 6). Terapię należy przerywać jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HCV-RNA wynosił >100 j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV-RNA. [29]

Szczegółowa charakterystyka leku przedstawiona została w analizie problemu decyzyjnego [18].

Tabela 6.
Czas trwania terapii boceprewirem

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV-RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni - PegIFNa + RBV przez 4 tyg., następnie - PegIFNa + RBV + BOC przez 24 tyg. (do 28 tyg.)
	TAK	NIE	48 tygodni - PegIFNa + RBV przez 4 tyg., następnie - PegIFNa + RBV + BOC przez 32 tyg. (do 36. tyg.), a następnie - PegIFNa + RBV przez 12 tyg. (do 48 tyg.)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni - PegIFNa + RBV przez 4 tyg., następnie - PegIFNa + RBV + BOC przez 32 tyg. (do 36 tyg.), a następnie - PegIFNa + RBV przez 12 tyg. (do 48 tyg.)
	TAK	NIE	
Niereagujący na leczenie	–		48 tygodni - PegIFNa + RBV przez 4 tygodnie, następnie - BOC + PegIFNa + RBV przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia: - BOC + PegIFNa + RBV przez 32 tygodnie a następnie PegIFNa + RBV przez ostatnie 12 tygodni
Pacjenci marskością wątroby			
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	–		48 tygodni - PegIFNa + RBV przez 4 tyg., następnie - PegIFNa + RBV + BOC przez 44 tyg. (nie krócej niż 32 tyg.) lub w przypadku złej tolerancji leczenia - PegIFNa + RBV + BOC przez 32 tyg. a następnie PegIFNa + RBV przez ostatnie 12 tyg.

W obliczeniach zastosowany został realny czas trwania terapii z zastosowaniem boceprewiru (na podstawie danych z badań randomizowanych) – szczegółowa analiza tego parametru przedstawiona została w aneksie, rozdziały 12.4.1 i 12.5.

2.7. Alternatywne interwencje

Boceprewir jest przeznaczony do stosowania w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych genotypem 1 HCV. Jedyne leki, które mogłyby być stosowane w identycznym schemacie – telaprewir (preparat Incivo[®]), nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków we wrześniu 2011 [17]).

W warunkach polskich alternatywą dla zastosowania boceprewiru w terapii trójkowej PegIFN α + RBV + BOC u pacjentów z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 jest terapia skojarzona interferonem α (pegylowanym lub naturalnym) i rybawiryną lub monoterapia interferonem α . Bezpośrednim komparatorem dla terapii z zastosowaniem boceprewiru nie jest natomiast leczenie oparte o interferon rekombinowany α , ze względu na fakt, że preparaty interferonu rekombinowanego

α stosowane są w przypadku przeciwwskazań dla terapii interferonem pegylowanym α (w skojarzeniu z którym podawany jest boceprewir). Dodatkowo – ze względu na kształt programu leczenia przewlekłego WZW-C – interferon naturalny α może być alternatywą dla zastosowania terapii skojarzonej opartej o interferon pegylowany α wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, realną alternatywą dla terapii trójkowej z zastosowaniem boceprewiru jest zatem wyłącznie terapia interferonem pegylowanym α (standardowo realizowana w schemacie dwulekowym).

W analizie zakłada się, że schematy stosowania PegIFN α , RBV i IFN α w ramach realizowanych od lipca 2012 roku programów lekowych będą odpowiadać schematom z aktualnie obowiązującego (kwiecień 2012) terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW-C [12]. Czas trwania terapii skojarzonej PegIFN α + RBV oraz dawki leków uzależnione są od genotypu wirusa HCV oraz uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach. W przypadku, gdy czynnikiem etiologicznym jest wirus o genotypie 1 lub 4, czas trwania leczenia powinien wynosić:

- 24 tyg. przy niskim wyjściowym poziomie wirerii oraz niewykrywalnym HCV-RNA po 4 i 24 tyg.,
- 48 tyg. u pacjentów, u których stwierdzono zanik HCV-RNA po 12 tyg.,
- 72 tyg. u pacjentów, u których po 12 tyg. stwierdzono jedynie redukcję wirerii o co najmniej 2 log₁₀ oraz zanik wirerii po 24 tyg.

Charakterystyka poszczególnych interferonów α oraz rybawiryny zamieszczona została w analizie problemu decyzyjnego [18].

2.8. Zastępowanie alternatywnych interwencji

Boceprewir stosowany jest wyłącznie w schemacie terapii skojarzonej z peginterferonem α i rybawiryną, w związku z czym sam lek nie będzie – w sensie ścisłym – zastępował żadnej z obecnie refundowanych terapii. Zgodnie ze wskazaniami określonymi w rozdziale 2.7 terapia trójkowa PegIFN α + RBV + BOC będzie natomiast alternatywą dla schematu dwulekowego PegIFN α + BOC i w przypadku refundacji boceprewiru będzie zastępował ten schemat w populacji docelowej (tj. u pacjentów wcześniej leczonych). Ze względu na istotnie wyższą skuteczność terapii trójkowej w porównaniu z terapią dwulekową [18], w opracowaniu założono, że schemat PegIFN α + RBV + BOC będzie leczeniem z wyboru i że zastosowany zostanie u wszystkich pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie w analizowanym okresie.

Schematy podawania PegIFN α + RBV różnią się w zależności od tego czy leki te stosowane są w terapii dwulekowej, czy w trójkowej w skojarzeniu z BOC. Przeciętną długość stosowania PegIFN α + RBV w skojarzeniu z BOC wyznaczono na podstawie danych z badań randomizowanych [30, 31]. W porównaniu z terapią dwulekową zużycie PegIFN α + RBV w skojarzeniu z BOC jest o 1-11% mniejsze (krótszy czas terapii). Przekładać się to będzie na oszczędności w kosztach PegIFN α + RBV w przypadku stosowania terapii trójkowej. Szczegóły dotyczące danych źródłowych

weeks of treatment). Dane historyczne z okresu 2006–2011 przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Sprzedaż interferonów α i rybawiryny w okresie 2006–2011

Substancja	Roczna sprzedaż – tygodnie terapii (WOT)					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Peginterferony α						
PegIFN α 2a						
PegIFN α 2b						
Interferony rekombinowane α						
rIFN α 2a						
rIFN α 2b						
Interferon α						
Rybawiryna						
Rebetol ^a						
Copegus ^b						

a) Preparat stosowany z PegIFN α 2b.

b) Preparat stosowany z PegIFN α 2a

Na podstawie zrealizowanej sprzedaży przedstawionej w powyższej tabeli dokonano prognozy zużycia na lata 2013–2015 metodą ekstrapolacji trendów. Prognozowano sprzedaż PegIFN α 2b oraz całej grupy PegIFN α , a sprzedaż PegIFN α 2a wyznaczono jako różnicę między oszacowanymi wartościami. Szczegóły analizy danych sprzedażowych przedstawiono w aneksie.

PegIFN α 2b po okresie wzrostu zużycia w latach 2006–2008 notuje systematyczny spadek sprzedaży, który może być pochodną zmniejszającej się liczby zakażeń HCV lecz może także być skutkiem zwiększania się udziałów PegIFN α 2a kosztem PegIFN α 2b w terapii przewlekłego WZW-C. Na tę drugą interpretację wskazuje stabilny trend całkowitego zużycia RBV w ostatnich latach – przy czym od roku 2008 obserwuje się spadek udziału RBV zarejestrowanej do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b i rIFN α 2b kosztem RBV zarejestrowanej do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2a i rIFN α 2a. W analizie założono konserwatywnie, że spadek zużycia PegIFN α 2b wynika wyłącznie ze zmiany struktury stosowanych interferonów α , natomiast łączna liczba realizowanych terapii PegIFN α 2 w związku z terapią przewlekłego WZW-C w ramach programu terapeutycznego lub programów lekowych będzie stała i równa średniej liczbie terapii zrealizowanych w 2011 roku (rozdział 12.4). Przy założeniu stałej liczby realizowanych terapii PegIFN α 2 wyznaczony został odsetek zużycia PegIFN α 2a, jaki przypada na terapię pacjentów z przewlekłym WZW-C. W wariancie głównym obliczeń odsetek ten wynosi [redacted], pozostała część zużycia PegIFN α 2a przypada na program leczenia przewlekłego WZW-B.

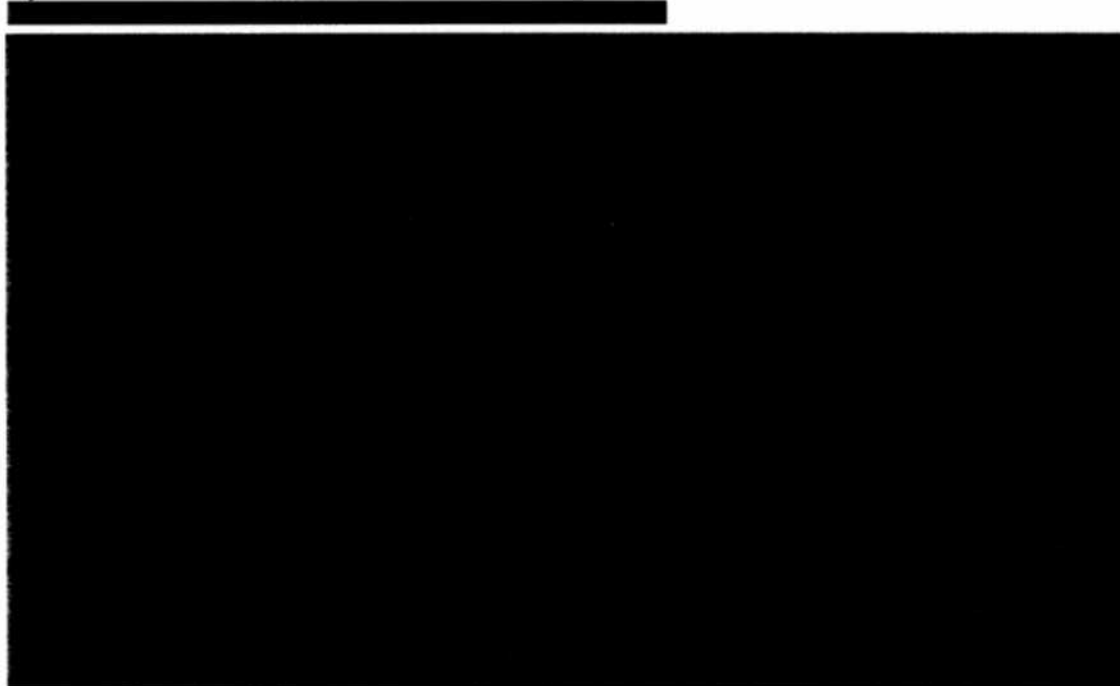
Na potrzeby prognozy zużycia PegIFN α 2b przyjęto trend logarytmiczny wyznaczony na podstawie danych z okresu 2008-2011. Prognozę sprzedaży PegIFN α przeprowadzono zakładając trend liniowy (nie uwzględniono początkowych dwóch danych ze względu na odmienny charakter trendu przed 2008 rokiem).

Na poniższym wykresie przedstawiono sprzedaż interferonów α oraz prognozę na lata 2012–2015 (Wykres 1). Zaznaczono ponadto sprzedaż rybawiryny, która pozwala w przybliżony sposób oszacować zużycie peginterferonów α w przewlekłym WZW-C. [REDACTED]

[REDACTED] Nie uwzględniono stosowania RBV w skojarzeniu z rIFN α 2a i IFN α , tym samym potencjalnie zawyżając zużycie peginterferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW-C (przypisanie części zużycia RBV do interferonów innych niż pegylowane ogranicza część zużycia peginterferonów przypisaną do terapii WZW-C).

Trend sprzedaży rIFN α 2a oraz IFN α w analizowanym okresie był rosnący, podczas gdy rIFN α 2b wykazuje malejący trend sprzedaży. Prognozę dla wszystkich trzech leków przeprowadzono przy założeniu trendu potęgowego. Założenia dotyczące prognoz sprzedaży rIFN α oraz IFN α nie wpływają na wyniki inkrementalne analizy. Dane historyczne (2006–2011) oraz prognozę na lata 2012–2015 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1.



Na podstawie przeprowadzonych prognoz sprzedaży interferonów α oraz rybawiryny oszacowano wydatki płatnika publicznego na te leki w latach 2013–2015 w scenariuszu aktualnym.

2.9.2. Rynek w scenariuszach prognozowanych

W scenariuszu prognozowanym P1 wyznaczono liczbę kursów terapii PegIFN α przypadających na pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu aktualnym. Następnie założono, że zamiast każdego takiego kursu terapii dwulekowej (w populacji docelowej, pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii) stosowana będzie terapia trójkłkowa z boceprewirem (rozpowszechnienie 100%). W ten sposób oszacowano prognozowane zużycie boceprewiru oraz pozostałych leków stosowanych w terapii skojarzonej. Ze względu na to, że część kursów terapii w pierwszym roku finansowania boceprewiru przypadać będzie na pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w poprzednim roku, liczbę terapii trójkłkowych w 2013 roku zmniejszono proporcjonalnie.

W scenariuszu prognozowanym P2 zużycie leków ze scenariusza aktualnego zwiększono o [REDACTED] kursów terapii w 2013 roku, [REDACTED] terapii w 2014 roku i [REDACTED] terapii w 2015 roku [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – patrz rozdział 2.10).

W scenariuszu prognozowanym P3 wyznaczono liczbę kursów terapii PegIFN α przypadających na pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym P2 (która jest większa niż analogicznie wyznaczona liczba terapii dla scenariusza aktualnego). Następnie założono, że zamiast każdej takiej terapii dwulekowej (w populacji docelowej) stosowana będzie terapia trójkłkowa z boceprewirem (rozpowszechnienie 100%). W ten sposób oszacowano prognozowane zużycie boceprewiru oraz pozostałych leków stosowanych w terapii skojarzonej. Analogicznie jak dla scenariusza prognozowanego P1, dokonano proporcjonalnego zmniejszenia liczby terapii trójkłkowych w pierwszym roku refundacji.

Pełne zestawienie danych oraz szczegółowy opis prognoz przedstawiono w aneksie.

2.10. Ograniczenia w dostępie do świadczeń – kolejki oczekujących

Od lutego 2012 roku świadczeniodawcy mają obowiązek raportowania danych o liczbie osób oczekujących na świadczenia w programie leczenia przewlekłego WZW-C oraz informacje o średnim czasie oczekiwania na terapię. Monitorowanie ograniczeń w dostępie do leczenia przewlekłego WZW-C służyć ma ocenie skali zjawiska przedłużonego oczekiwania pacjentów na terapię i usprawnienie systemu kontraktowania świadczeń zdrowotnych w celu redukcji istniejących ograniczeń.

Aktualna liczba osób oczekujących na terapię przewlekłego WZW-C oszacowana została na podstawie danych zamieszczanych na portalu NFZ [40] (dane dostępne w kwietniu 2012 roku).

Informacje o liczbie osób oczekujących na terapię przewlekłego WZW-C dostępne są dla 15 województw (brak danych dla województwa podlaskiego) i w zależności od ośrodka, dotyczą stanu realizacji świadczeń w lutym lub marcu 2012 roku. Zestawienie danych uzyskanych z portalu NFZ przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba pacjentów oczekujących w kolejkach na świadczenia terapii przewlekłego WZW-C

Kategoria	Liczba pacjentów
Wszyscy pacjenci w kolejkach	2 536
Pacjenci z ośrodków, w których czas oczekiwania jest dłuższy niż 1 miesiąc	2 090
Pacjenci z ośrodków, w których czas oczekiwania jest dłuższy niż 2 miesiące	1 932
Pacjenci z ośrodków, w których czas oczekiwania jest dłuższy niż 3 miesiące	1 916
Pacjenci z ośrodków, w których czas oczekiwania jest dłuższy niż 6 miesięcy	1 853
Pacjenci z ośrodków, w których czas oczekiwania jest dłuższy niż 1 rok	581
Pacjenci z ośrodków dla których brak informacji o czasie oczekiwania	325

Na podstawie czasu oczekiwania na świadczenia w poszczególnych ośrodkach można wnioskować, że większość pacjentów, którzy oczekują obecnie na terapię przewlekłego WZW-C, będzie objęta leczeniem w bieżącym roku kalendarzowym – również przy założeniu, że kolejka do świadczeń będzie się systematycznie zwiększać przez pojawianie się nowych pacjentów. Według informacji NFZ świadczenia w programie leczenia przewlekłego WZW-C realizowane były w drugim kwartale 2011 roku u ok. 4,5 tysiąca osób (rozdział 2.4), a bieżące zużycie peginterferonów α wskazuje, że w ciągu roku kalendarzowego realizowanych może być [] pełnych kursów terapii peginterferonami α .

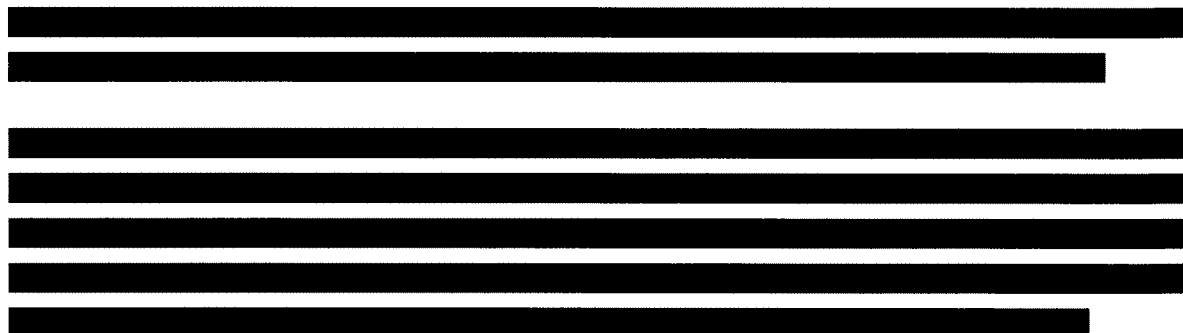
Jednocześnie – [] osób (na podstawie danych od świadczeniodawców którzy złożyli odpowiednie sprawozdania, stan na kwiecień 2012 roku) oczekuje na terapię w ośrodkach, w których czas oczekiwania na świadczenia wynosi średnio więcej niż rok, a dla [] osób czas oczekiwania na świadczenie nie jest znany (brak osób skreślonych z listy w danym okresie). W związku z tym założono, że do skrócenia czasu oczekiwania na terapię potrzebne będą środki finansowe na pokrycie [] kursów leczenia – dodatkowo w stosunku do liczby realizowanych obecnie świadczeń.

W analizie przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że program leczenia przewlekłego WZW-C dofinansowany zostanie w ten sposób, by poza zużyciem poszczególnych substancji, jakiego oczekiwać można w oparciu o historyczne dane NFZ, zrealizowanych zostało dodatkowo [] pełnych kursów terapii. Ze względu na brak danych o charakterystykach pacjentów oczekujących na rozpoczęcie terapii założono, że struktura tej populacji jest identyczna jak pacjentów obecnie leczonych.

Ponadto założono, że poza jednorazowym dofinansowaniem TPZ, do utrzymania płynności w zakresie realizowania świadczeń w kolejnych latach niezbędne będzie zwiększenie środków przeznaczonych na ten cel w wysokości pokrywającej [] terapii rocznie. Ze względu na brak danych o dynamice

Założono, że [REDACTED] kursów leczenia zrealizowanych zostanie w ciągu pierwszych 2 lat analizowanego horyzontu czasowego ([REDACTED]). Łączna liczba kursów leczenia, o które zwiększane jest zużycie peginterferonów α w scenariuszach, w których zakłada się realizację rozwiązań służących redukcji utrudnień w dostępie do świadczeń, przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 9). [REDACTED]

Tabela 9.[illegible]



2.11. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty bezpośrednie niemedyczne i koszty pośrednie ujawniają się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszym opracowaniu i wynikać będą ze zmniejszonej częstości ciężkich powikłań wątrobowych przy zastosowaniu terapii trójkowej zamiast dwulekowej.

Ze względu na sposób finansowania leczenia przewlekłego WZW-C (TPZ, program lekowy) oraz przyjętą perspektywę, w analizie uwzględniono jedynie koszty związane z realizacją programu:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki (wyłącznie w postaci kosztów inkrementalnych).

2.11.1. Koszty leków

Kosz jednostkowy boceprewiru ustalony został na podstawie ceny ex-factory za opakowanie preparatu Victrelis® określonej przez Zamawiającego (Tabela 10). Tygodniowy koszt terapii wynosi [REDACTED] zł.

Tabela 10.
Cena boceprewiru

Substancja	Preparat	Opakowanie	Dawka jednostkowa	Cena zbytu netto	Cena hurtowa 2013	Cena hurtowa 2014-2015
Boceprewir	Victrelis	336 tabletek	200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny jednostkowe aktualnie refundowanych substancji ustalone na podstawie rozporządzenia Prezesa NFZ obowiązującego w kwietniu 2012 roku [41] przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 11).

W aneksie (rozdział 12.6) przedstawiono koszty całej terapii dwu- i trójkowej w zależności od czasu jej trwania.

Tabela 11.
Koszty jednostkowe leków przeciwwirusowych

Substancja	Jednostka	Punkty rozliczeniowe za jednostkę ^a	Cena jednostkowa
Boceprewir (2013)	1 mg	■	■
Boceprewir (2014-2015)	1 mg	■	■
PegIFN α 2a	1 μ g	0,4500	4,50 zł
PegIFN α 2b	1 μ g	0,5940	5,94 zł
rIFN α 2a	1 mln j.m.	1,6783	16,78 zł
rIFN α 2b	1 mln j.m.	1,6783	16,78 zł
IFN α	1 mln j.m.	4,0000	40,00 zł
RBV	1 mg	Uwzględniona w cenie interferonów α	

a) punkt rozliczeniowy wyceniony jest na 10 zł [42]

W analizie efektywności klinicznej wykazano, że zastosowanie boceprewiru w sposób istotny statystycznie zwiększa szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie (SVR) [20]. Skuteczna eliminacja wirusa w dłuższym horyzoncie wiąże się z redukcją kosztów leczenia odległych powikłań. Wyższa skuteczność terapii oznacza ponadto, że mniej pacjentów będzie kwalifikować się do kolejnych linii leczenia. Ze względu na stosunkowo krótki horyzont czasowy niniejszej analizy (3 lata), należy oczekiwać, że realne oszczędności dla budżetu wynikające z większej efektywności ujawnią się poza okresem objętym prognozą. W obliczeniach założono zatem konserwatywnie, że wprowadzenie terapii boceprewirem nie wiąże się z uzyskaniem oszczędności związanych z uniknięciem powikłań przewlekłego WZW-C lub konieczności wprowadzenia kolejnej linii terapii w założonym horyzoncie analizy.

2.11.2. Diagnostyka

Diagnostyka pacjentów leczonych w ramach TPZ rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej. Świadczenie rozliczane może być w częściach wykonanych, a zatem skrócenie czasu leczenia w związku z zastosowaniem boceprewiru u części pacjentów może wiązać się z oszczędnościami na kosztach diagnostyki. W analizie założono, że ryczałt za diagnostykę pacjentów rozliczany jest proporcjonalnie do długości terapii wyrażonej w tygodniach i że pełna kwota ryczałtu odpowiada 52 tygodniom leczenia.

Zestawienie parametrów kosztowych opisujących diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW-C zamieszczone zostało w poniższej tabeli (Tabela 12). W analizie przyjęto, że wycena świadczeń związanych z realizacją programów lekowych dla wskazania przewlekłego WZW-C będzie identyczna z wyceną określoną w TPZ i że wartość punktowa dla diagnostyki podczas terapii trójkowej będzie taka sama jak obecnie dla terapii PegIFN α , tj. 69 punktów rozliczeniowych. Założono, że zmiana schematu leczenia z terapii PegIFN α + RBV na schemat PegIFN α 2 + RBV + BOC nie będzie wymagała zwiększania wyceny dla świadczeń diagnostycznych,

ze względu na fakt, że dodanie boceprewiru do standardowej terapii nie wiąże się ze zwiększeniem częstości badań lub z koniecznością przeprowadzania dodatkowych testów.

Wydatki na diagnostykę przedstawiono jedynie w ujęciu inkrementalnym, tj. oszacowano tylko wzrost/spadek wydatków związanych z finansowaniem boceprewiru.

Tabela 12.
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW-C

Świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C PegIFN α	69	52	3 588
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C rIFN α lub IFN α	42		2 184

W analizie pominięto wpływ skrócenia czasu terapii na wydatki NFZ związane ze świadczeniami innymi niż diagnostyka (wydanie lub podanie leku w warunkach ambulatoryjnych lub w ramach hospitalizacji). Ze względu na fakt, że pacjenci mają możliwość samodzielnego podawania leku, koszty świadczeń z tej grupy są trudne do oszacowania i prawdopodobnie relatywnie niewielkie. Ze względu na fakt, że dołączenie boceprewiru do terapii nie generuje dodatkowych kosztów związanych z podawaniem leku (lek dostępny jest w tabletkach) i jednocześnie ogranicza koszty w związku ze skróceniem terapii, pominięcie wskazanych kosztów związanych z realizacją programu jest rozwiązaniem konserwatywnym.

2.12. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- odsetek pacjentów leczonych (wariant A analizy wrażliwości),
- średnia dawka rybawiryny (wariant B analizy wrażliwości),
- korelacja pomiędzy odsetkami dla stosowania kolejnej linii leczenia i dla zaawansowanego stadium choroby (wariant C analizy wrażliwości),
- liczba dodatkowych kursów terapii realizowanych w związku z redukcją ograniczeń do świadczeń w programie leczenia przewlekłego WZW-C,
- odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T (wariant E analizy wrażliwości).

3. WYNIKI

Ze względu na fakt, że we wszystkich analizowanych scenariuszach zakłada się jednakowe zużycie interferonów rekombinowanych α (rIFN α 2a, rIFN α 2b) oraz jednakowe zużycie interferonu naturalnego α , w prezentacji wyników pominięto koszty i zużycie tych substancji (brak wpływu na wyniki inkrementalne).

Zbliżony czas terapii dla obu peginterferonów α oraz przyjęcie założenia o stałej liczbie terapii realizowanej w oparciu o te substancje w terapii przewlekłego WZW-C pozwolił pominąć ponadto w wynikach podział na PegIFN α 2a i PegIFN α 2b, jako relatywnie mało istotny w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego (w analizie zakłada się refundację boceprewiru w terapii skojarzonej z dowolnym peginterferonem α). Wszystkie szczegółowe wyniki dostępne są w skrószycie obliczeniowym.

3.1. Scenariusz aktualny A

Poniżej przedstawione zostały wyniki sprzedażowe i wydatki NFZ przy założeniu, że zarówno zakres dostępnych w refundacji interwencji terapeutycznych, jak i liczba realizowanych w ciągu roku kursów terapii przewlekłego WZW-C pozostaną na obecnym poziomie.

Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na [REDACTED] WOT każdego roku (Tabela 13).

Tabela 13.
Zużycie PegIFN α + RBV (WOT) – scenariusz aktualny A

Rok	2013	2014	2015
PegIFN α w WZW-C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rybawiryna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na peginterferony α stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [REDACTED] w 2013 roku do [REDACTED] w 2015 roku. (Tabela 14).

Tabela 14.
Koszty refundacji – scenariusz aktualny A

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
PegIFN α w WZW-C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Scenariusz prognozowany P1

Poniżej przedstawione zostały wyniki sprzedażowe i wydatki NFZ przy założeniu, że zakres dostępnych w refundacji interwencji terapeutycznych zostanie poszerzony o boceprewir (refundacja u pacjentów z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 wirusa, którzy byli już wcześniej leczeni interferonami α), natomiast liczba realizowanych w ciągu roku kursów terapii przewlekłego WZW-C pozostanie na obecnym poziomie.

Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na [] WOT każdego roku, a zużycie boceprewiru na [] WOT w 2013 roku i [] WOT w 2014 i 2015 roku (Tabela 15).

Tabela 15.
Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P1

Rok	2013	2014	2015
PegIFN α w WZW-C	[]	[]	[]
Boceprewir ^a	[]	[]	[]

a) wyraźna różnica zużycia BOC pomiędzy rokiem 2013 a 2014 i 2015 wynika z faktu, że część zużycia PegIFN w roku 2013 dotyczy pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w 2012 roku – w tej populacji BOC nie jest stosowany

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na peginterferony α stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

Wydatki związane z refundacją boceprewiru oszacowano na [] zł w 2013 roku, [] zł w 2014 roku i [] zł w 2015 roku. Oznacza to, że wyznaczone w analizie łączne wydatki na peginterferony α i boceprewir w zakresie terapii przewlekłego WZW-C wynoszą od [] mln zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku (Tabela 14).

Tabela 16.
Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P1

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
PegIFN α w WZW-C	[]	[]	[]
Boceprewir	[]	[]	[]
Razem – PegIFN α w WZW-C + BOC	[]	[]	[]

3.3. Wydatki inkrementalne

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z refundacji boceprewiru w populacji refundacyjnej oraz z oszczędności w kosztach diagnostyki związanych ze skróceniem czasu terapii oszacowano na [] zł w 2013 roku i [] zł rocznie w kolejnych latach. Koszt refundacji boceprewiru [] jest [] rekompensowany przez redukcję

zużycia peginterferonów i mniejsze zapotrzebowanie na diagnostykę, które wynikają ze skrócenia terapii u pacjentów leczonych w schemacie trójkowym.

Tabela 17.
Wydatki inkrementalne P1-A

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Peginterferon α	■	■	■
Boceprewir	■	■	■
Razem- substancje	■	■	■
Diagnostyka	■	■	■
Razem – diagnostyka i substancje	■	■	■

4. WYNIKI DLA DODATKOWYCH SCENARIUSZY

4.1. Scenariusz prognozowany P2

[REDACTED]

Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na [REDACTED] WOT w 2013 roku, [REDACTED] WOT w 2014 roku i [REDACTED] WOT w 2015 roku (Tabela 18).

Tabela 18.
Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P2

Rok	2013	2014	2015
PegIFN α w WZW-C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego peginterferony α stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P2

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
PegIFN α w WZW-C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Wydatki inkrementalne (porównanie scenariuszy P2 i A)

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający ze zwiększenia liczby realizowanych kursów terapii oszacowano na [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i ok. [REDACTED] zł w 2015 roku.

Tabela 20.
Wydatki inkrementalne P2-A

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Peginterferon α	■	■	■
Diagnostyka	■	■	■
Razem – diagnostyka i substancje	■	■	■

4.3. Scenariusz prognozowany P3

■
■
■
■
■

Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na ■ WOT w 2013 roku, ■ WOT w 2014 roku i ■ WOT w 2015 roku. Zużycie boceprewiru oszacowano na ■ WOT w 2013 roku, ■ WOT w 2014 roku i ■ WOT w 2015 roku (Tabela 21).

Tabela 21.
Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P3

Rok	2013	2014	2015
PegIFN α w WZW-C	■	■	■
Boceprewir	■	■	■

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na peginterferony α stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą ■ zł w 2013 roku, ■ zł w 2014 roku i ■ zł w 2015 roku.

Koszt refundacji boceprewiru oszacowano na ■ zł w 2013 roku, ■ zł w 2014 rok i ■ zł w 2015 roku. Oznacza to, że łączne wydatki na boceprewir i peginterferon α w terapii przewlekłego WZW-C wynoszą ■ zł w 2013 roku, ■ zł w 2014 roku i ■ zł w 2015 roku (Tabela 22).

Tabela 22.
Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P3

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
PegIFN α w WZW-C	■	■	■
Boceprewir	■	■	■
Razem – PegIFN α w WZW-C + BOC	■	■	■

4.4. Wydatki inkrementalne (porównanie scenariuszy P3 i P2)

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z refundacji boceprewiru oraz z oszczędności w kosztach diagnostyki związanych ze skróceniem czasu terapii, w sytuacji, gdy niezależnie od tej refundacji ■■■■■■ oszacowano na ■■■■■■ zł w 2013 roku, ■■■■■■ zł w 2014 roku i ■■■■■■ zł w 2015 roku.

Tabela 23.
Wydatki inkrementalne P3-P2

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Peginterferony α	■	■	■
Boceprewir	■	■	■
Razem - substancje	■	■	■
Diagnostyka	■	■	■
Razem – diagnostyka i substancje	■	■	■

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Dynamicznie zmienia się system refundacji substancji stosowanych w programach terapeutycznych/lekowych a poziom wydatków NFZ regulowany jest zarówno dostępnymi publicznie aktami prawnymi, jak i niepublikowanymi umowami podziału ryzyka pomiędzy NFZ i producentami leków. Skala wydatków ze środków publicznych zależy również od dostępności świadczeń gwarantowanych – zarówno w scenariuszu zachowania aktualnego zakresu refundowanych terapii jak i w scenariuszu wprowadzającym refundację boceprewiru. Podjęta w opracowaniu próba oceny zakresu niepewności uzyskiwanych wyników służy uzupełnieniu głównych rezultatów analizy o zakres zmienności wynikający z możliwych realizacji poszczególnych parametrów.

W analizie wrażliwości przedstawiono w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- odsetek pacjentów leczonych (wariant A analizy wrażliwości),
- średnia dawka rybawiryny (wariant B analizy wrażliwości),
- korelacja pomiędzy odsetkami osób stosujących kolejną linię leczenia i osób z zaawansowanym stopniem zaawansowania choroby (wariant C analizy wrażliwości),
- liczba dodatkowych kursów terapii realizowanych w związku z redukcją ograniczeń w dostępie do świadczeń w programie leczenia przewlekłego WZW-C (wariant D analizy wrażliwości)
- odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T (wariant E analizy wrażliwości).

Zestawienie parametrów podlegających zmianom w jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 24). Wyniki inkrementalne dla poszczególnych wariantów obliczeń (wydatki inkrementalne na substancje czynne i diagnostykę) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 25).

Tabela 24.
Opis wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis wariantu analizy wrażliwości		
Odsetek pacjentów leczonych	Wariant A0			
	Wariant A1			
	Wariant A2			
Średnia dawka rybawiryny	Wariant B0	1000 mg		
	Wariant B1	900 mg (-10% w stosunku do wariantu podstawowego)		
	Wariant B2	1100 mg (+10% w stosunku do wariantu podstawowego)		
Korelacja pomiędzy odsetkami osób stosujących kolejną linię terapii i osób zwłóknieniem wątroby w stadiach F3-F4	Wariant C0	Korelacja 0,5		
	Wariant C1	Korelacja 0		
	Wariant C2	Korelacja 1		
Dodatkowe świadczenia w programie	Rok	2013	2014	2015
	Wariant D0			
	Wariant D1 ^a			
	Wariant D2 ^b			
Występowanie genotypu rs 12979860 IL 28 T/T	Wariant E1	Odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T: 17,8%		

a) Ok. 600 pacjentów zakwalifikowanych jest do terapii w ośrodkach, w których średni czas oczekiwania jest dłuższy niż rok
b) wariant podstawowy + 200 osób rocznie w pierwszych dwóch latach

Tabela 25.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant	P1 – A [mln zł]			P2 – A [mln zł]			P3 – A [mln zł]		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
A0-D0									
A1									
A2									
B1									
B2									
C1									
C2									
D1									
D2									
E1									

Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym BIA po ustawieniu odpowiednich opcji analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe czynniki testowane w analizie wrażliwości mają tylko nieznaczny wpływ na wyniki inkrementalne (zmiana mniejsza niż 5%).

6. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

6.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie boceprewiru wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego dla tej substancji. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców. Boceprewir podawany jest w tabletkach i jego podanie nie implikuje konieczności realizacji dodatkowych wizyt lekarskich. Lek może być wydawany łącznie z preparatami, które stanowić będą podstawę terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru, to jest PegIFN α 2 oraz rybawiryną.

Na podstawie danych o efektywności leku można oczekiwać, że zastosowanie boceprewiru skróci czas trwania leczenia pacjentów, co pozwoli na zmniejszenie liczby świadczeń związanych z terapią pacjentów z przewlekłym WZW-C. Ze względu na większe szanse uzyskania przez pacjentów odpowiedzi zastosowanie boceprewiru powinno mieć korzystny wpływ na liczbę świadczeń realizowanych w związku z terapią przewlekłego WZW-C w kolejnych latach (brak konieczności wprowadzania kolejnej linii terapii, mniejsze ryzyko odległych powikłań wątrobowych).

6.2. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania boceprewiru w analizowanym wskazaniu.

Tabela 26.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu boceprewiru ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Ocena kosztów i efektywności leku nieznacznie różni się w podgrupach pacjentów dotychczas nieleczonych i pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednie linie terapii. Terapia trójkowa w populacji pacjentów wcześniej leczonych cechuje się niższym inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności niż populacja wcześniej nieleczona (porównanie z terapią dwulekową)
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	W opracowaniu wskazanie refundacyjne ograniczono do pacjentów uprzednio leczonych interferonami α , tym samym pacjenci, u których boceprewir mógłby potencjalnie być zastosowany w pierwszej linii leczenia nie będą mieli dostępu do tej technologii w ramach systemu refundacji.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na relatywnie niską skuteczność terapii interferonami α w przypadku pacjentów z przewlekłym WZW-C z genotypem 1 wirusa HCV, refundacja boceprewiru będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości eliminacji wirusa przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji są ograniczone.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w hepatologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie boceprewiru	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu boceprewiru	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Liczebność populacji

Liczba kursów terapii peginterferonami α realizowanych wśród pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV w latach 2013-2015 wyniesie [] rocznie. Liczba kursów terapii realizowanych w populacji pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV i po niepowodzeniu leczenia (populacja docelowa) wyniesie [] rocznie.

Analiza główna

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

W scenariuszu prognozowanym P1 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku.

Wydatki związane z refundacją boceprewiru oszacowano na [] zł w 2013 roku, [] zł w 2014 roku i [] zł w 2015 roku. Łączne wydatki na peginterferony α i boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C wynoszą od [] zł w 2013 roku do [] zł w 2015 roku

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z finansowania boceprewiru w populacji docelowej, z uwzględnieniem oszczędności w kosztach diagnostyki, oszacowano na [] zł w 2013 roku i [] zł rocznie w kolejnych latach.

Dodatkowe scenariusze

W scenariuszu prognozowanym P2 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą [] zł w 2013 roku, [] zł w 2014 roku i [] zł w 2015 roku.

Wzrost wydatków wynikający ze zwiększenia liczby realizowanych kursów terapii przewlekłego WZW-C oszacowano na [] zł w 2013 roku, [] w 2014 roku i [] zł w 2015 roku.

W scenariuszu prognozowanym P3 wydatki płatnika publicznego na peginterferony α i rybawirynę stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW-C wynoszą [] zł w 2013 roku, [] zł w 2014 roku i [] zł w 2015 roku.

Koszt refundacji boceprewiru oszacowano na [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku. Łączne wydatki na boceprewir i peginterferony α w terapii przewlekłego WZW-C wynoszą [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW-C wynikający z refundacji boceprewiru w sytuacji, gdy niezależnie od tej refundacji [REDACTED] z uwzględnieniem różnic w kosztach diagnostyki, oszacowano na [REDACTED] zł w 2013 roku, [REDACTED] zł w 2014 roku i [REDACTED] zł w 2015 roku.

Analiza wrażliwości

Parametr związany z największą niepewnością dotyczy odsetka osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Zmienność tego odsetka w granicach przedziału ufności wiąże się ze zmianą wyników inkrementalnych związanych z refundacją boceprewiru w zakresie +/- 10%. Istotne z punktu widzenia obliczeń w scenariuszach dodatkowych, [REDACTED] [REDACTED], jest oszacowanie poziomu dofinansowania systemu opieki nad pacjentami z przewlekłym WZW-C. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że finansowanie boceprewiru w terapii pacjentów z przewlekłym WZW-C w zakładanym kształcie (program lekowy, populacja docelowa obejmująca pacjentów z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 wirusa, po niepowodzeniu leczenia) spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Uzupełnienie schematu leczenia o nowoczesny lek zwiększa koszty terapii pacjenta – pomimo, że terapia trójkowa jest krótsza niż terapie stosowane w schematach dwulekowych. Należy pamiętać, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania boceprewiru ze środków publicznych pozwoli na udostępnienie pacjentom z przewlekłym WZW-C, u których najtrudniej uzyskać odpowiedź na leczenie – z genotypem 1 wirusa i po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia lub z genotypem rs 12979860 – opcji terapeutycznej, która realnie zwiększa ich szanse na eliminację wirusa oraz może prowadzić do opóźnienia wystąpienia odległych powikłań. Skuteczna terapia WZW-C redukuje do minimum ryzyko powikłań zakażenia, w tym tak poważnych i kosztownych komplikacji jak rak wątrobowokomórkowy lub przeszczep wątroby.

8. OGRANICZENIA

- Oszacowanie dynamiki kwalifikacji pacjentów do programu leczenia WZW-C (liczebność populacji spełniającej warunki kwalifikacji do leczenia) przeprowadzono głównie w oparciu o dane dotyczące liczby osób zakwalifikowanych do leczenia WZW-C w drugiej połowie roku 2011. Zależności opisujące epidemiologię WZW-C i przebieg choroby, które są kluczowe przy wyznaczeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii w ramach programu (ze zdiagnozowanym WZW-C, z pozytywnym oznaczeniem HCV-RNA i ze zwłóknieniem wątroby) wydają się wskazywać, że oczekiwana liczba pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapii WZW-C może być w najbliższym okresie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili te warunki w okresie od lipca do grudnia 2011 (stabilna wykrywalność HCV, stosunkowo powolny przebieg choroby). Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie. Możliwość analizy przy założeniu zwiększenia liczby kwalifikowanych pacjentów i wzrostu liczby realizowanych świadczeń uwzględniono w scenariuszach [REDACTED].
- Oszacowanie liczby średniej długości terapii PegIFN α w populacji docelowej oszacowanej j.w. dokonano na podstawie danych o zużyciu interferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW-C oraz WZW-B.
- Wyróżnienie w zużyciu PegIFN α 2a konsumpcji generowanej przez pacjentów z przewlekłym WZW-C oparte zostało o zestawienie wyników zużycia PegIFN α 2a i rybawiryny i może być obarczone niepewnością. Oszacowania te mogą być zarówno zaniżone ze względu na fakt, że możliwe jest stosowanie PegIFN α 2a w monoterapii, jak i zawyżone, ponieważ odpowiedni preparat rybawiryny może być stosowany również z rIFN α 2a.
- Liczbę terapii trójkowych oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii dwulekowych peginterferonami α i rybawiryną, ze względu na konstrukcję obowiązującego programu terapeutycznego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi oraz naturalnym α .
- Założenie o równej liczbie pacjentów leczonych peginterferonami α w kolejnych latach wsparte zostało analizą zużycia rybawiryny w okresie 2008–2011. W rzeczywistości brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru.
- Odsetek pacjentów, którzy byli już leczeni interferonami α w populacji pacjentów leczonych peginterferonami określony został na podstawie opracowań opublikowanych w 2004 i 2005 roku. W ciągu kilku lat realizacji programu leczenia przewlekłego WZW-C odsetek ten mógł ulec zmianie, przy czym możliwy jest zarówno wzrost tego parametru (obecnie więcej jest osób, które były kiedykolwiek leczone interferonami α), jak i jego spadek (wzrost zużycia interferonów α i wzrost wykrywalności przewlekłego WZW-C mogą wiązać się z włączaniem do terapii

większej liczby pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika.

- Dane o długości terapii w schemacie trójkowym dostępne były jedynie dla PegIFN α 2b. Potencjalne obciążenie wyniku związane z przyjęciem założenia o braku różnic w długości terapii trójkowej dla schematu z PegIFN α 2a wydaje się być minimalne.
- Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym obliczony został w analizie ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43], a czas trwania terapii w schemacie trójkowym – w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla boceprewiru [28]. Wszystkie ograniczenia tych analiz są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie – z wyjątkiem uwzględniania zmian ceny boceprewiru (niewielka modyfikacja ceny ze względu na zmieniającą się marżę hurtową).
- W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty powikłań WZW-C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią trójkową a dwulekową ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

[REDACTED]

- W analizie założono, że refundacja boceprewiru realizowana będzie przy założeniu utrzymania identycznej liczby realizowanych świadczeń jak w porównywalnym scenariuszu bez refundacji boceprewiru (scenariusz aktualny). W rzeczywistości możliwa jest sytuacja, w której kwota zwiększająca budżet na program lekowy z przeznaczeniem na boceprewir zostanie częściowo wykorzystana na realizację świadczeń u pacjentów wcześniej nieleczonych (np. w ośrodkach, w których liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii boceprewirem będzie niższa niż przeciętnie). W sytuacji ograniczeń w dostępie do świadczeń wzrost łącznej puli środków na terapię przewlekłego WZW-C może być rozdzielany zgodnie z kryteriami określonymi przez poszczególnych świadczeniodawców. Oznaczać to może mniejsze zużycie boceprewiru niż w przeprowadzonych prognozach i równocześnie większe zużycie innych substancji w przypadku, gdy świadczeniodawcy przeznaczać będą więcej środków finansowych na pacjentów dotychczas nieleczonych. Potencjalnie możliwa jest również sytuacja przeciwna, w której świadczeniodawcy mogąc zaoferować pacjentom (tylko z grupy osób już uprzednio leczonych) znacznie bardziej skuteczną terapię częściej niż do tej pory kwalifikować będą do leczenia w pierwszej kolejności osoby uprzednio leczone.

9. DYSKUSJA

Zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym populację dla boceprewiru stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C zakażeni wirusem o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby. Populację docelową w niniejszej analizie ograniczono do pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T, gdyż w tej subpopulacji odnosi się potencjalnie największe korzyści ze stosowania terapii trójkowej z boceprewirem [20, 28].

Prognoza potencjalnej skali zapotrzebowania na terapię w przypadku uwzględnienia w analizie wszystkich pacjentów, którzy mają wskazanie do leczenia określone zgodnie z przyjętymi założeniami jest obciążona znacznymi ograniczeniami. Hipotetyczna skala potrzeb związanych z terapią przewlekłego WZW-C jest znacznie większa niż wynika to z danych o obecnie realizowanych świadczeniach, pacjentach w programie lub pacjentach oczekujących na leczenie. Wskazanie do terapii interferonami α obejmuje pacjentów z przewlekłym WZW-C, co oznacza że dotyczy ono nawet 230 tys. osób w Polsce. [3] W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pacjenci ci stanowią będą populację dla leczenia boceprewirem. Ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby większość osób spełniających warunek kwalifikacji do leczenia nie wie o swojej chorobie, a wykrywalność na poziomie ok. 2000 osób rocznie zapewnia stabilny od kilku lat poziom liczby realizowanych świadczeń i – prawdopodobnie – względnie stabilny poziom liczby osób, u których czas oczekiwania na leczenie jest wydłużony. Wariant wykrycia wszystkich przypadków, które z racji wskazania mogłyby być leczone interferonami α , a w kolejnych latach – boceprewirem, jest więc wariantem czysto hipotetycznym. Realizacja takiego scenariusza wymagałaby bowiem przeprowadzenia badań diagnostycznych dla wszystkich osób potencjalnie zakażonych wirusem, tj. wszystkich osób, które mogły mieć kontakt z krwią osoby zakażonej – na przykład podczas drobnych zabiegów medycznych (w tym stomatologicznych) lub kosmetycznych i oznaczałaby konieczność finansowania przez NFZ terapii generującej wydatki zbliżone do całkowitego budżetu na refundację leków i programów terapeutycznych/lekowych. Ponadto, stosunkowo powolny przebieg choroby w jej początkowym stadium sprawia, że nawet wykrycie wszystkich przypadków spełniających warunek manifestacji zapalenia przez obecność HCV-RNA sprawia, że w zakładanym horyzoncie analizy nie należy spodziewać się znacznego wzrostu liczby osób spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w programie.

W analizie określono odsetek pacjentów, którzy leczeni są peginterferonami α po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia, w oparciu o dane z opracowań opublikowanych w latach 2004-2005. [44, 45] Aktualna struktura populacji może być odmienna od struktury określonej w tym okresie. W związku z tym, że leczenie pierwszej linii poprowadzone zostało w tym czasie u nowych pacjentów, liczba osób, które nie odpowiedziały na terapię i kwalifikują się do kolejnej linii leczenia wzrosła. Równocześnie – wzrost wykrywalności wirusa i ogólny wzrost liczby świadczeń na przewlekłe WZW-C

(obserwowany głównie w latach 2006-2008 może sugerować, że leczonych jest obecnie proporcjonalnie więcej pacjentów z relatywnie niedawno rozpoznaną chorobą i takich, którzy nie byli dotychczas poddawani terapii).

Na pierwszą linię leczenia interferonami α odpowiada tylko ok. 40% pacjentów poddanych terapii [28], jednak warunkiem dla rozpoczęcia kolejnej linii leczenia jest progresja choroby u pacjenta (z wykluczeniem zdekompensowanej marskości wątroby). Wyniki symulacji przeprowadzanych w oparciu o model z analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43] wskazują, że progresja występuje w tempie ok. 10% rocznie.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej zastosowany zostanie schemat trójkowy. W rzeczywistości – w analizowanym wskazaniu nadal będzie można najprawdopodobniej zastosować obecnie dostępne schematy. Istotnie wyższa skuteczność terapii skojarzonej z boceprewirem od skuteczności terapii dwulekowej pozwala przypuszczać, że opcja leczenia bez boceprewiru zachowana będzie wyłącznie dla osób z przeciwwskazaniami dla analizowanej technologii.

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe obejmujące wyniki sprzedaży interferonów α w latach 2006-2011 raportowane w sprawozdaniach i komunikatach NFZ oraz otrzymane od Zamawiającego. Dane te były (za wyjątkiem sprzedaży PegIFN α , dla którego dostępne były tylko częściowe wyniki sprzedażowe) spójne dla obu źródeł.

Obliczenia przeprowadzane w odniesieniu do informacji o realnym zużyciu leków na przestrzeni kilku lat pozwalają w sposób wiarygodny przewidzieć poziom wydatków NFZ przy założeniu, że standardy realizowania terapii przewlekłego WZW-C pozostaną niezmienione w najbliższym okresie. Jednocześnie należy mieć na uwadze realną potrzebę poprawy tych standardów, wzrastającą świadomość istotnych ograniczeń w dostępie do terapii oraz podejmowane obecnie działania w kierunku oceny i potencjalnie w przyszłości – skrócenia czasu oczekiwania na świadczenia. Czynniki te powodują, że przeprowadzanie prognozy wyłącznie w oparciu o historyczne dane o liczbie osób kwalifikujących się do leczenia w programie i historyczne dane sprzedażowe może prowadzić do zaniżania przyszłych wydatków NFZ. W związku z powyższym w analizie uwzględniono nie tylko jeden scenariusz aktualny i jeden scenariusz prognozowany, różniące się wyłącznie zakresem dostępnych opcji terapeutycznych i tożsame pod względem liczby realizowanych świadczeń,

W najbliższym okresie możliwa będzie istotnie bardziej wiarygodna ocena poziomu zapotrzebowania na świadczenia, w związku z koniecznością raportowania przez świadczeniodawców danych o pacjentach oczekujących na leczenie, jednak obecnie nie ma dostępu do danych, które mogłyby pozwolić na kompleksową ocenę skali niedofinansowania programu leczenia przewlekłego WZW-C.

W analizie zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C wyodrębnione zostało w oparciu o dane o zużyciu rybawiryny. Oszacowania te są obarczone istotną niepewnością związaną z wieloma niezależnymi czynnikami. Dobowa dawka rybawiryny może różnić się w zależności od masy ciała pacjenta, natomiast w analizie przyjęto w obliczeniach dawkę podstawową dla tego parametru. Terapia dwulekowa jest schematem z wyboru u pacjentów z przewlekłym WZW-C, jednak ze względu na działania niepożądane możliwe jest zmniejszenie dawki leku lub całkowite zaprzestanie jego podawania – w analizie przyjęto natomiast, że przez cały kurs leczenia pacjent pozostaje w jednym określonym schemacie stosowania terapii skojarzonej. Potencjalnym źródłem niepewności w zakresie zużycia rybawiryny i określonej w oparciu o te dane konsumpcji peginterferonów α w przewlekłym WZW-C jest również brak możliwości porównania danych sprzedażowych dla rybawiryny w wynikami raportowanymi przez NFZ, w związku z tym, że koszt rybawiryny uwzględniany jest w koszcie interferonów α i w sprawozdaniach NFZ nie ma raportowanych wydatków na tę substancję.

W opracowaniu przyjęto, że zakres i poziom finansowania obecnie dostępnych technologii medycznych pozostanie niezmienny w analizowanym okresie. W rzeczywistości – dynamicznie zmieniające się warunki refundacji poszczególnych substancji mogą implikować w najbliższym okresie konieczność zmiany tych założeń. Gruntowna reforma system refundacji w ramach której obecny program terapeutyczny leczenia przewlekłego WZW-C zastąpiony zostanie przez programy lekowe może wiązać się z wprowadzeniem zupełnie nowej wyceny dla substancji i świadczeń dedykowanych dla tych programów. Niezależnie ponadto od określonej wyceny poszczególnych preparatów, należy mieć na uwadze również wpływ potencjalnych umów podziału ryzyka na wysokość realnych wydatków NFZ. Wpływ wspomnianych czynników nie jest możliwy do przewidzenia, a korekta wyników przedstawionych w opracowaniu z uwzględnieniem danych o potencjalnie odmiennej wycenie świadczeń lub zawartych umowach podziału ryzyka może być dokonana wyłącznie przez podmioty decyzyjne, które posiadają właściwe i niepublikowane informacje.

Osobnego komentarza wymaga ponadto kwestia określenia sposobu wydatkowania ewentualnych środków przeznaczonych na refundację boceprewiru. Wyznaczone w analizie wydatki NFZ związane z refundacją analizowanego leku obliczone zostały przy założeniu, że potencjalne zwiększenie środków na terapię przewlekłego WZW-C, dedykowane możliwości zastosowania schematu trójkowego, będzie faktycznie przeznaczone na wprowadzenie boceprewiru do leczenia pacjentów. Założono równocześnie, że liczba realizowanych świadczeń-kursów terapii w programie i struktura populacji pozostaną identyczne, jak w scenariuszu w którym boceprewiru nie jest refundowany. Przy zachowaniu aktualnych reguł kontraktowania świadczeń związanych z prowadzeniem terapii przewlekłego WZW-C, dofinansowanie tego obszaru kwotą właściwą dla refundacji boceprewiru, może wiązać się jednak z rozdysponowaniem dodatkowych środków w sposób odmienny od prognozowanego w opracowaniu, a odpowiadający bieżącym potrzebom pacjentów oczekujących na terapię w poszczególnych ośrodkach. Możliwa jest zatem sytuacja, w której dodatkowe środki dedykowane finansowaniu boceprewiru posłużą terapii pacjentów spoza populacji j docelowej zostaną wykorzystane na inne leki, a także, choć wydaje się to mniej prawdopodobne, że wprowadzenie nowej substancji do programu spowoduje takie przesunięcia w grupie pacjentów

oczekujących na świadczenie, że struktura populacji leczonej w programie zmieni się w ten sposób, że pacjenci z populacji docelowej w pierwszej kolejności zakwalifikowani zostaną do terapii i wydatki na boceprewir wzrosną kosztem wydatków na inne leki.

W analizie nie uwzględniono możliwości finansowania – niezależnie lub łącznie z boceprewirem – innego leku z grupy inhibitorów proteazy – telaprewiru. Brak jest danych o cenie leku i możliwościach wprowadzenia go na rynek preparatów dostępnych w Polsce, stąd nie można było przeprowadzić prognoz dotyczących tej terapii. Ze względu na podobieństwo obu terapii i zbliżony czas ich rejestracji można jednak oczekiwać, że w analizowanym horyzoncie czasowym możliwa będzie decyzja refundacyjna dla obu nowoczesnych preparatów.

Analizując poszczególne źródła i poziomy niepewności nie można jednocześnie zapomnieć o głównym wniosku, jaki wynika z niniejszego opracowania i z oceny decyzji o refundacji boceprewiru w ogólności. Zapewnienie pacjentom dostępu do terapii istotnie zwiększającej szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie jest bardzo ważnym krokiem w celu poprawy jakości opieki nad pacjentami z przewlekłym WZW-C. W analizie ekonomicznej wykazano, że zastosowanie schematu trójkowego z boceprewirem jest w warunkach polskich opłacalne [28]. Skuteczna terapia przewlekłego WZW-C zapobiega bardzo poważnym powikłaniom choroby i umożliwia osobom zarażonym przeżycie wielu lat w dobrym zdrowiu, a także implikuje oszczędności dla budżetu w związku z brakiem konieczności finansowania drogich świadczeń (takich jak na przykład przeszczep wątroby). Dostęp do nowoczesnych i efektywnych form leczenia jest ponadto warunkiem dla ograniczenia zachorowalności na przewlekłe WZW-C w przyszłości – w sytuacji braku szczepionki na przewlekłe WZW-C jedyne formy minimalizacji zagrożenia rozprzestrzeniania się choroby polegają na edukacji, rozpowszechnieniu diagnostyki i właśnie skutecznym leczeniu pacjentów już zakażonych.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Chen S, Morgan T. The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; (3):47–52.
2. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history *Hepatology - A clinical textbook*.
3. Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
4. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
5. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; (64):245–250.
6. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_03A.pdf.
7. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 grudnia 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_12A.pdf.
8. Halota W, Pawłowska M. Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV. *Med Sci Rev Hepatol*. 2008; (8):12–14.
9. Halota W, Boron-Kaczmarek A, et al. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52987&spec=31&_tc=0AE7D67DC7B549BEBCE8E37CD46202F69.
10. Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4590&b=1&szukana=sprawozdanie> (24.10.2011).
11. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848&szukana=iv%2Bkwarta%B3> (1.10.2012).
12. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.12.2011).
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&mi=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> (8.5.2012).
14. Komunikat DGL: wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=1> (21.3.2012).
15. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, et al. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok.
16. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2011 r.
17. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 18.7.2011 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „VICTRELIS - boceprevir”. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110718105828/dec_105828_pl.pdf.
18. [Redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie bocepreviru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2012.
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.

- <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664>
(1.10.2012).
20. [REDACTED] Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii standardowej w porównaniu z terapią standardową w leczeniu przewlekłego WZW C. HTA Consulting.
 21. Uchwała Nr 13/2007/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2007 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności NFZ za 2006 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=2533> (26.10.2011).
 22. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3319> (26.10.2011).
 23. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777> (26.10.2011).
 24. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137> (26.10.2011).
 25. Uchwała Nr 7/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4494&b=1&szukana=SPRAWOZDANIE+Z+DZIA%3ALNO%3A6C+2010> (26.10.2011).
 26. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-lipiec 2011). Narodowy Fundusz Zdrowia. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4620/subst_w_chem_pt_sty_lipiec_2011.xls.
 27. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
 28. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. HTA Consulting 2012.
 29. Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
 30. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprewir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1195–1206.
 31. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprewir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.
 32. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf.
 33. Charakterystyka produktu leczniczego - ViraferonPeg (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000329/WC500050892.pdf.
 34. Charakterystyka produktu leczniczego - Copegus (rybawiryna). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_400_.pdf.
 35. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
 36. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001185/WC500094138.pdf.
 37. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf.
 38. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf.
 39. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin BioPartners (rybawiryna). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001184/WC500089668.pdf.
 40. Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej - Informator - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1156> (8.5.2012).
 41. Zarządzenie Nr 8/2004 z dnia 13 października 2004 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia „Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia

- umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne". <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=1310> (1.7.2011).
42. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (4.7.2011).
43. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Peginterferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną w porównaniu z peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW C. HTA Consulting 2011.
44. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.
45. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, et al. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2004; XVI(94):353.
46. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy? *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011; (65):15–20.
47. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_edukacyjna (27.9.2012).
48. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow (27.9.2012).
49. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
50. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. Narodowy Instytut Zdrowia - Państwowy Zakład Higieny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01 (25.10.2011).
51. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (10.8.2012).
52. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, et al. Role of interleukin 28B rs12979860 C/T polymorphism on the histological outcome of chronic hepatitis C: relationship with gender and viral genotype. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31(5):891–899.
53. Zarządzenie Nr 15/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4428&b=1&szukana=15/2011/dgl> (30.6.2011).
54. [REDACTED] Analiza kliniczna dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa peginterferonu alfa-2b z peginterferonem alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW-C. Przegląd systematyczny. HTA Consulting 2011.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C).....	11
Tabela 2.	Wartość świadczeń – interferony pegylowane w terapii WZW-C	11
Tabela 3.	Źródła danych uwzględnionych w analizie	16
Tabela 4.	Szacunkowa liczba realizowanych kursów terapii w populacji zgodnej ze wskazaniem	19
Tabela 5.	Szacunkowa liczba realizowanych kursów terapii w populacji docelowej	21
Tabela 6.	Czas trwania terapii boceprewirem	22
Tabela 7.	Sprzedaż interferonów α i rybawiryny w okresie 2006–2011	25
Tabela 8.		28
Tabela 9.		29
Tabela 10.	Cena boceprewiru	30
Tabela 11.	Koszty jednostkowe leków przeciwwirusowych	31
Tabela 12.	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW-C	32
Tabela 13.	Zużycie PegIFN α + RBV (WOT) – scenariusz aktualny A	33
Tabela 14.	Koszty refundacji – scenariusz aktualny A	33
Tabela 15.	Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P1	34
Tabela 16.	Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P1	34
Tabela 17.	Wydatki inkrementalne P1-A	35
Tabela 18.	Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P2	36
Tabela 19.	Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P2	36
Tabela 20.	Wydatki inkrementalne P2-A	37
Tabela 21.	Zużycie PegIFN α i boceprewiru (WOT) – scenariusz prognozowany P3	37
Tabela 22.	Koszty refundacji – scenariusz prognozowany P3	38
Tabela 23.	Wydatki inkrementalne P3-P2	38
Tabela 24.	Opis wariantów analizy wrażliwości	40
Tabela 25.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	40
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu boceprewiru ze środków publicznych	42
Tabela 27.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce – podział ze względu na genotyp wirusa	61
Tabela 28.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce – podział ze względu na poziom zwłóknienia wątroby	62
Tabela 29.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem α	62
Tabela 30.	Struktura pacjentów z przewlekłym WZW-C z podziałem na status linii leczenia i poziom zwłóknienia wątroby	64
Tabela 31.	Zużycie interferonów α w TPZ wg NFZ w latach 2006–2011: wartościowo	65
Tabela 32.	Zużycie interferonów α w TPZ wg NFZ w latach 2006–2011: ilościowo	65
Tabela 33.	Dane sprzedażowe interferonów α i rybawiryny (wszystkie wskazania): opakowania	66
Tabela 34.	Zużycie peginterferonów α w TPZ WZW-C oraz WZW-B wg NFZ w latach 2008–2011: WOT	68
Tabela 35.	Zużycie interferonów α i rybawiryny wg danych sprzedażowych w latach 2006–2011 (wszystkie wskazania): WOT	68
Tabela 36.	Kwoty refundacji interferonów α	69
Tabela 37.	Zużycie interferonów α oraz rybawiryny w terapii przewlekłego WZW-B oraz WZW-C: WOT	69
Tabela 38.	Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C	71

Tabela 39.	Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej.....	73
Tabela 40.	Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW-C	73
Tabela 41.	Zużycie PegIFN α 2 w scenariuszu aktualnym z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT	74
Tabela 42.	Populacja z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 leczonych PegIFN α w scenariuszu aktualnym – średnia liczba pełnych kursów terapii	75
Tabela 43.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, F0–F3.....	76
Tabela 44.	Pacjenci wcześniej leczeni, F0–F3.....	77
Tabela 45.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, F4.....	77
Tabela 46.	Pacjenci wcześniej leczeni, F4.....	77
Tabela 47.	Długość terapii w schemacie dwu- i trójkowym	78
Tabela 48.	Wpływ zastosowania boceprewiru na długość terapii – w podziale na subpopulacje pacjentów.....	79
Tabela 49.	Odsetek czasu terapii jaki stanowi podawanie boceprewiru.....	79
Tabela 50.	Koszty terapii przewlekłego WZW-C	80

Spis wykresów

Wykres 1.	Zużycie interferonów α i rybawiryny – dane historyczne i prognoza.....	26
Wykres 2.	Epidemiologia WZW-C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekłe WZW-C	59

Spis rysunków

Rysunek 1.	Czas trwania terapii interferonem pegylowanym α w TPZ	72
------------	--	----

12. ANEKS

12.1. Epidemiologia

12.1.1. Dane

Oszacowanie liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie leczenia WZW C – zarówno w obecnym kształcie tego programu, jak i w ramach podgrupy wyróżnionej ze względu na spełnienie warunków włączenia do terapii trójkowej z zastosowaniem boceprewiru jest znacznie utrudnione. Szacowana chorobowość w populacji ogólnej – ze względu na często wieloletni bezobjawowy przebieg zakażenia HCV rozpatrywana musi być równocześnie z danymi o realnym poziomie wykrywania zakażeń HCV oraz – ze względu na konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów kwalifikacji do leczenia (np. zwłóknienie wątroby), które nie są analizowane w badaniach epidemiologicznych – w odniesieniu do liczby pacjentów, u których faktycznie było dotychczas leczenie WZW C. Tylko ta ostatnia grupa – osoby leczone w ramach programu terapeutycznego – stanowi właściwy dla dalszych prognoz wycinek populacji z WZW, tylko ta grupa spełnia bowiem łącznie wszystkie warunki do kwalifikacji do leczenia w latach kolejnych: zdiagnozowane zakażenie HCV potwierdzone oznaczeniem HCV-RNA, zwłóknienie wątroby i brak przeciwwskazań do leczenia.

Z badań epidemiologicznych wynika, że liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego jest potencjalnie bardzo wysoka – liczbę osób z HCV-RNA w Polsce szacuje się według najczęściej cytowanych doniesień na ok. 230 tysięcy [3]. Jednocześnie, podkreślić należy, że analiza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego danych epidemiologicznych o HCV w Polsce przez Zakład Epidemiologii PZH wskazuje, że oszacowania te obarczone są istotnymi błędami [46]. Zgodnie z wynikami tego przeglądu rzeczywista chorobowość HCV w Polsce w populacji ogólnej nie jest znana, a ekstrapolowanie wyników rozpowszechnienia HCV z przeprowadzonych dotychczas badań na ogół społeczeństwa prowadzi do błędnych oszacowań [46].

Istotnym ograniczeniem wszystkich oszacowań epidemiologicznych jest fakt, że większość osób zakażonych nie wie o swojej chorobie, a liczba wykrytych dotychczas przypadków nie jest raportowana wystarczająco długo (przypadki wykrytego zakażenia zgłaszane są od 2006 roku). Według szacunków Koalicji Hepatologicznej zdiagnozowano do tej pory ok. 50-55 tys. przypadków HCV [47, 48]. W przeglądzie systematycznym PZH szacuje się jednak, że liczba rozpoznanych przypadków – z uwzględnieniem osób, u których zakażenie zdiagnozowane zostało przed wprowadzeniem wymogu raportowania wykrywalności zakażeń HCV to ok. 100 tys. osób [46]. Oszacowanie przedstawione w przeglądzie PZH wydaje się być bliższe rzeczywistości niż wartości wskazywane przez Koalicję Hepatologiczną – w samym okresie 2006–2008, tj. w latach, dla których w

meldunkach epidemiologicznych publikowanych przez PZH przedstawiono dane o nowo wykrytych zakażeniach wirusem zapalenia wątroby typu C, zakażenie HCV wykryto u 24,5 tysiąca osób.

Kolejnym poważnym ograniczeniem oszacowania liczebności osób kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej jest wymóg potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV pozytywnym wynikiem testu na HCV-RNA. Brak jest wiarygodnych danych o odsetku HCV-RNA w populacji osób ze zdiagnozowanym zakażeniem. W badaniach polskich dotyczących rozpowszechnienia HCV odsetek HCV-RNA wśród osób, u których wykryto przeciwciała HCV wynosił od ok. 18% do ok. 65% (w jednym badaniu było to 100%, przy czym przeciwciała HCV wykryto w tej analizie tylko u 3 osób). Rzeczywista wartość tego parametru wśród wszystkich zdiagnozowanych jest nieznana [46], jednak przy założeniu, że ok. 20-40% zapaleń wątroby ustępuje samoistnie [15], odsetek ten nie powinien być wyższy niż 80%.

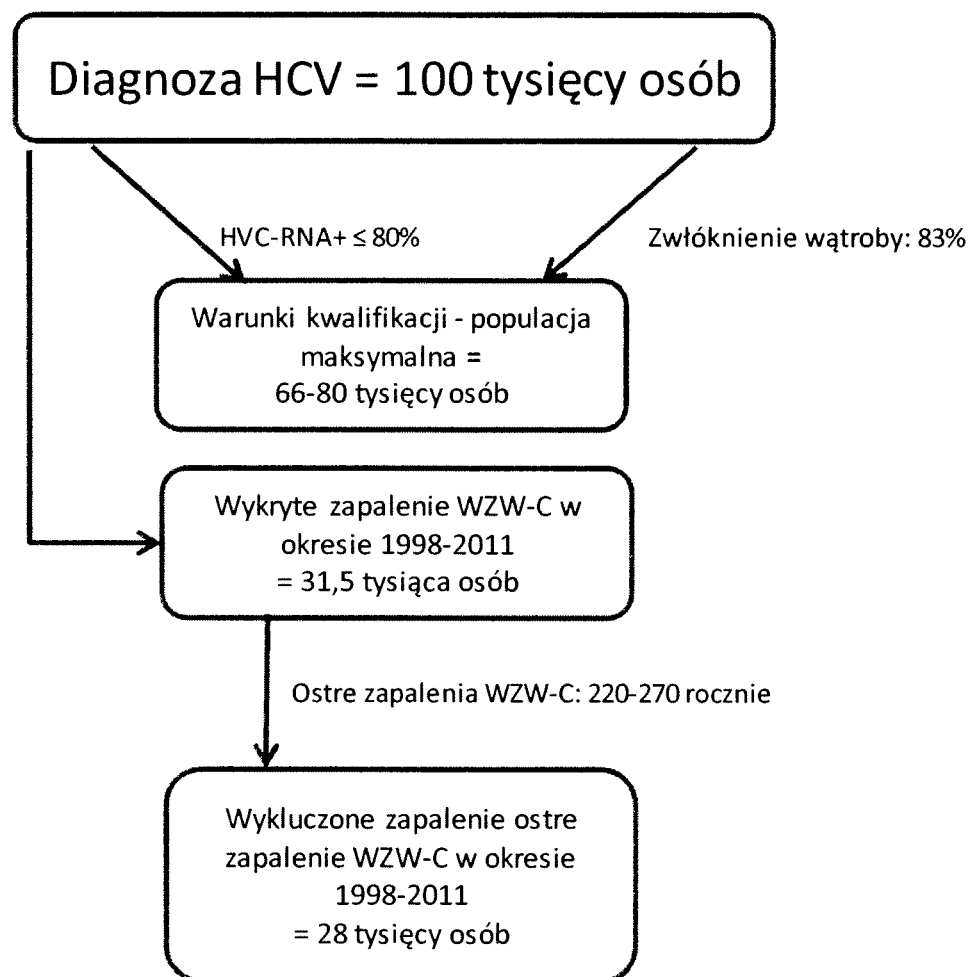
Liczba zdiagnozowanych dotychczas przypadków HCV-RNA stanowi górny pułap dla liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się dotychczas do programu terapeutycznego (w całym okresie realizacji programu). Liczba pacjentów realnie kwalifikujących się w tym okresie do terapii jest mniejsza – zakażenie nie musi się bowiem manifestować istotnym klinicznie zwłóknieniem wątroby, ponadto u pacjenta mogą też występować przeciwwskazania do terapii przeciwwirusowej. Dane z raportów PZH z okresu 2006-2008, w których raportowano równocześnie nowo wykryte zakażenia HCV i liczbę osób z nowym rozpoznaniem WZW typu C wskazują, że liczba aktywnych zapaleń WZW typu C była od ok. dwóch do ok. cztery razy niższa niż liczba nowo wykrytych przypadków zakażenia wirusem. Proporcje te wskazują, że tylko część pacjentów z zakażeniem – w dowolnym okresie od wystąpienia infekcji – wymaga leczenia przeciwwirusowego. Łącznie w okresie 1998-2011 w raportach PZH uwzględniono ok. 31,5 tysiąca wystąpień zapalenia wątroby typu C – zarówno zapaleń przewlekłych i ostrych. Bardzo zróżnicowane wskaźniki chorobowości pomiędzy województwami mogą jednak sugerować, że nie wszystkie wystąpienia choroby są raportowane w opracowaniach centralnych.

Kolejnym czynnikiem warunkującym możliwość kwalifikacji do programu leczenia WZW jest konieczność występowania u pacjenta klinicznie istotnego zwłóknienia wątroby. Nie odnaleziono danych dotyczących poziomu zwłóknienia wątroby w ogólnej populacji zakażonych HCV w Polsce (dane o progresji zmian w wątrobie u pacjentów objętych leczeniem w programie analizowane są w rozdziale 12.2.2). W badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Thein 2008 [49] dotyczącym progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów zakażonych HCV (111 badań, ponad 30 tysięcy pacjentów), odsetek osób bez zwłóknienia wątroby w populacji zakażonych oszacowano na ok. 17%. Wiarygodność aplikacji tego parametru do danych o populacji polskiej jest bardzo ograniczona, jednak z braku odpowiednich polskich danych epidemiologicznych, dla określenia skali możliwego zastosowania leczenia przeciwwirusowego wykorzystano dane z tego opracowania.

Maksymalna liczba osób, jakie zakwalifikowane były do tej pory – kiedykolwiek w okresie prowadzenia terapii przeciwwirusowej w Polsce do systemowego leczenia WZW C, oszacowana może być zatem jako ta część wszystkich zdiagnozowanych pacjentów z HCV (100 tys. osób), u których wykrywa się obecność HCV-RNA (maksymalnie 80% zakażonych, co najmniej 20% zakażeń ustępuje samoistnie

[15]) i u których wystąpiło klinicznie istotne zwłóknienie wątroby (83% Thein 2008 [49]). W zależności od przyjętych zależności pomiędzy zakażeniem manifestującym się obecnością HCV-RNA a występowaniem zwłóknienia maksymalna liczba osób, jakie kiedykolwiek kwalifikowały się do leczenia przeciwwirusowego w związku z zakażeniem HCV to od 66 tysięcy osób do 80 tysięcy osób. Wartości te wskazują na poziom maksymalny dla możliwości kwalifikacji do leczenia w programie – liczba pacjentów, u których w okresie 1998–2011 w meldunkach epidemiologicznych PZH raportowano zapalenie wątroby wirusem typu C (w tym zapalenie ostre, nie kwalifikujące się do leczenia w programie) wyniosła jedynie ok. 31,5 tysiąca (Bilulety roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” [50]). Przy założeniu, że liczba ostrych zakażeń wątroby to ok. 220-270 przypadków rocznie (statystyka JGP z okresu 2009-2011, grupa G16 „Ostre choroby wątroby” wskazanie „Ostre zapalenie wirusowe zapalenie wątroby C” [51]) dane PZH wskazywałyby, że przewlekłe zapalenie WZW-C rozpoznano u ok. 28 tysięcy pacjentów.

Wykres 2.
Epidemiologia WZW-C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekłe WZW-C



Najbardziej wiarygodne dane o liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW-C, oznaczeniem HCV-RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia)

pochodzą z danych o liczbie świadczeń realizowanych w tym programie. Z porównania sprawozdań NFZ dotyczących realizacji świadczeń w programie leczenia WZW-C w roku 2011 (pierwszy rok realizacji odrębnego programu leczenia WZW-C) wynika, że w drugim półroczu roku 2011 do programu kwalifikowano ok. 385 pacjentów miesięcznie (w ciągu pół roku zakwalifikowano 2312 osób). Dane o liczbie realizowanych świadczeń (patrz rozdział 12.3) wskazują, że zużycie leków stosowanych w terapii WZW-C w okresie 2006-2011 było względnie stabilne i można oczekiwać, że w poprzednich latach liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia była bardzo podobna. Gdyby w całym okresie 2006-2011 liczba pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie WZW-C w programie była analogiczna do liczby włączonych do terapii w drugiej połowie roku 2011, od początku 2006 roku do końca 2011 roku do programu włączonych byłoby blisko 28 tysięcy osób. Brak jest danych o liczbie świadczeń realizowanych w latach 2004-2005, które umożliwiłyby prognozę liczby pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w pierwszym okresie realizacji programu.

Zestawienie obu oszacowań – w oparciu o meldunki PZH i estymacji na podstawie raportów NFZ wskazuje na względną spójność obu źródeł danych – w obu przypadkach liczba leczonych do tej pory pacjentów z przewlekłym WZW-C wynosi ok. 28 tysięcy osób. Możliwość kilkukrotnej kwalifikacji tego samego pacjenta do leczenia w programie sprawia, że liczba osób rozpoczynających leczenie w TPZ powinna być jednak istotnie wyższa niż liczba osób, u których wykryto przewlekłe zapalenie WZW-C. niespójność tę można wyjaśnić koniecznością przyjęcia wielu upraszczających założeń. W rzeczywistości dynamika włączania pacjentów do TPZ w kolejnych latach mogła być wyższa niż w ostatnim półroczu 2011 roku (w szczególności – możliwe jest nierównomierne kwalifikowanie pacjentów w ciągu roku i włączanie do leczenia większej liczby chorych w pierwszej połowie roku, czyli po zatwierdzeniu nowego kontraktu), ostre zapalenia wątroby wykluczone spośród zapaleń raportowanych przez NFZ mogły być może być rozliczone w ramach innych niż przyjęta grup JGP i w rzeczywistości było ich więcej niż założono, czas trwania terapii interferonami mógł zmieniać się w kolejnych latach. Dodatkowo, część pacjentów leczona była przed wprowadzeniem TPZ oraz w okresie 2004-2005, co implikuje, że realna liczba kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego była wyższa. Uwzględnienie tych czynników wydaje się wystarczającym uzasadnieniem dla wskazanej niespójności i równocześnie pozwala oczekiwać, że uwzględniona w oszacowaniach dynamika kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego poprawnie opisuje liczbę osób spełniających warunki leczenia w programie.

12.1.2. Podsumowanie

W analizie przyjęto, że dynamika kwalifikacji pacjentów do programu leczenia WZW-C zostanie (w scenariuszach, w których nie zakłada się ograniczenia kolejek do świadczeń) zachowana na poziomie właściwym dla drugiego półroczu 2011 tj. że do leczenia kwalifikowanych będzie [] pacjentów miesięcznie, co w skali 1 roku przekłada się na rozpoczęcie terapii u [] osób. Przy względnie stabilnej zapadalności, długim czasie rozwoju choroby i pozostałych czynnikach epidemiologicznych wydaje się, że liczba osób, które w najbliższych latach spełnią wszystkie warunki do objęcia leczeniem w programie będzie utrzymywać się na stałym poziomie.

Przyjęto ponadto, że standardy i zakres realizacji świadczeń w programie będą w kolejnych latach zbliżone do tych, które charakteryzowały programy leczenia WZW-C w latach ubiegłych. W szczególności przyjęto, że wraz z zachowaniem liczby osób kwalifikowalnych każdego roku do leczenia przeciwwirusowego, również średnia liczba pełnych kursów terapii PegIFN α +RBV realizowanych w populacji osób włączonych do terapii pozostanie na poziomie z roku 2011 (patrz rozdział 12.3).

12.2. Charakterystyka populacji

Przy określaniu charakterystyki populacji polskich pacjentów z przewlekłym WZW-C korzystano z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43] oraz dla boceprewiru [28].

12.2.1. Genotyp wirusa

Podział pacjentów ze względu na genotyp wirusa HCV przeprowadzony został w oparciu o dane z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b. [43] Zestawienie odsetków opisujących rozkład populacji polskich pacjentów z przewlekłym WZW-C pomiędzy poszczególne genotypy wirusa przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 27). Najwięcej chorych stanowią osoby z genotypem 1 wirusa (84%). W tej grupie pacjentów możliwe jest zastosowanie terapii trójkowej z boceprewirem.

Tabela 27.
Populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce – podział ze względu na genotyp wirusa

Genotyp	Odsetek zakażonych
1	84%
2	1%
3	12%
4	4%

12.2.2. Stopień zwłóknienia wątroby

Stopień zwłóknienia wątroby ma istotny wpływ na długość trwania terapii w przypadku pacjentów z genotypem wirusa 1 lub 4. Podział pacjentów ze względu na poziom zaawansowania zmian wątrobowych przeprowadzony został w oparciu o dane z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43]. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że określona struktura populacji jest identyczna w obrębie poszczególnych genotypów. W rzeczywistości, odsetki pacjentów z określonym stopniem zwłóknienia wątroby mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi genotypami, ze względu na różne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na

leczenie i wynikające stąd odmienne ryzyko rozwinęcia się powikłań przewlekłego WZW-C. Ze względu na znaczną przewagę liczebną pacjentów z 1. genotypem wirusa w populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C, potencjalne niedoszacowanie odsetków pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby wynikające z gorszych rokowań dla tych pacjentów można uznać za pomijalne. Zestawienie zaimplementowanych w obliczeniach odsetków określonych poziomów zwłóknienia wątroby przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce – podział ze względu poziom zwłóknienia wątroby

Poziom zwłóknienia wątroby	Struktura zakażonych
F1-F2	77%
F3 (zaawansowane zwłóknienie wątroby)	16%
F4 (wyrównana marskość wątroby)	7%

Dodatkowo w analizie – ze względu na wyróżnienie podgrupy populacji pacjentów nieleczonych ze stopniem zwłóknienia na poziomie co najmniej F2 konieczne było wyróżnienie odsetka pacjentów ze zwłóknieniem na poziomie F2 w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym poziomem degeneracji wątroby. Na podstawie danych z badań epidemiologicznych dla analizy ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43] odsetek pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera wśród pacjentów z podgrupy F1-F2 to 52,5%.

12.2.3. Linia terapii

Określenie rozkładu populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C pomiędzy pacjentów stosujących interferony pegylowane α w pierwszej linii terapii i w kolejnych liniach leczenia przeprowadzone zostało w oparciu o dane z polskich badań dotyczących realizacji terapii PegIFN α przedstawione w publikacjach Juszczyk 2004 i Juszczyk 2005 [44, 45]. Proces poszukiwania danych w wyniku którego zidentyfikowano te publikacje przedstawiono w analizie ekonomicznej dla boceprewiru [28]. Dane z wyżej wymienionych badań i wyznaczony odsetek pacjentów stosujących PegIFN α w ramach kolejnej linii leczenia zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 29).

12.2.4. Genotyp rs 12979860 IL T/T

W projekcie programu lekowego dla boceprewiru uwzględnia się możliwość kwalifikacji pacjentów uprzednio nieleczonych, o ile występuje u nich genotyp rs 12979860 IL T/T i zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących częstości występowania genotypu 12979860 IL T/T w populacji osób poddawanych terapii interferonami. W obliczeniach wykorzystano wartości z badania przeprowadzonego we Włoszech (ogólna populacja pacjentów z przewlekłym WZW-C) – odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL T/T wyniósł tam 14,6% [52]. W analizie wrażliwości wykorzystano ponadto dane z randomizowanych badań klinicznych SPRINT i RESPOND, w których odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL T/T wyniósł 17,8% [29]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 31.
Zużycie interferonów α w TPZ wg NFZ w latach 2006–2011: wartościowo

Substancja	Sprzedaż w tys. zł					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
PegIFN α 2a	-	-	67 766	72 648	83 050	84 109
PegIFN α 2b	-	-	38 515	36 285	31 829	25 701
rIFN α 2a	-	-	-	-	-	469
rIFN α 2b	-	-	-	-	-	231
IFN α	2 387	2 927	-	-	-	3 401

Tabela 32.
Zużycie interferonów α w TPZ wg NFZ w latach 2006–2011: ilościowo

Substancja	Sprzedaż w jednostkach naturalnych					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
PegIFN α 2a [mg]	-	-	15 059	16 144	18 456	18 691
PegIFN α 2b [mg]	-	-	6 484	6 109	5 358	4 327
rIFN α 2a [mln j.m.]	-	-	-	-	-	27 946
rIFN α 2b [mln j.m.]	-	-	-	-	-	13 777
IFN α [mln j.m.]	59 667	73 170	-	-	-	85 031

Dane sprzedażowe interferonów α i rybawiryny

Dane sprzedażowe uzyskane od zamawiającego obejmują zestawienie zużycia interferonów α i rybawiryny w latach 2006–2011 (Tabela 33). Dane te zostały wykorzystane do oceny i prognozy zużycia PegIFN α , rIFN α , IFN α oraz RBV. Sprzedaż opakowań prezentowana jest w przedziałach miesięcznych. Roczne zużycie poszczególnych substancji skompilowane z danymi o średnim zapotrzebowaniu pacjentów na leki pozwoliło oszacować liczbę pacjentów leczonych w programach leczenia przewlekłego WZW-C oraz WZW-B, a także w ramach chemioterapii. Ze względu na wyraźnie zaniżone zużycie PegIFN α 2a w otrzymanych raportach sprzedaży, zużycie tej substancji oceniane było oddzielnie – w oparciu o dane NFZ.

[illegible]

Dostępne dane dotyczące zużycia interferonów α i rybawiryny obejmowały sprawozdania i komunikaty NFZ oraz historyczne dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego. Zakres i poziom szczegółowości obu tych źródeł był odmienny – szczegółowe raporty NFZ dostępne były jedynie dla roku 2011, w danych NFZ nie było ponadto informacji o zużyciu rybawiryny (finansowanej łącznie z interferonami α). Dodatkowo, w danych NFZ prezentowana była wyłącznie sumaryczna wartość zużytych substancji i na jej podstawie nie można było ocenić zużycia wyrażanego w liczbie dawek tygodniowych (lub dziennych), podczas gdy dane sprzedażowe skompilowane z informacjami o dawkowaniu leków umożliwiały wyznaczenie zużycia wyrażanego w dawkach okresowych.

67

zużyciu 3 x 3 mln j.m. Dzienną dawkę rybawiryny przyjęto na poziomie 1 000 mg (schematy dawkowania opisano w analizie problemu decyzyjnego [18], w analizie wrażliwości przedstawiono także wyniki przy założeniu średniej dawki 900 oraz 1 100 mg). Porównując tak wyznaczone średnie tygodniowe zużycie poszczególnych substancji z całkowitym zużyciem leków w jednostkach naturalnych (μg , mln j.m.) wyznaczono liczbę tygodni terapii na podstawie danych NFZ.

Sprzedaż (wyrażana w jednostkach WOT) PegIFN α 2b w obu analizowanych zestawach danych jest zbliżona, natomiast zużycie PegIFN α 2a jest znacznie niższe w przypadku danych sprzedażowych w porównaniu ze sprawozdaniami NFZ (Tabela 34, Tabela 35). Dane sprzedażowe uzyskane od Zamawiającego obejmowały tylko częściową sprzedaż PegIFN α 2a (brak informacji o sprzedaży leku bezpośrednio od producenta, z pominięciem hurtowni), dla tej substancji wykorzystane zostały zatem dane NFZ.

Na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego refundacji analizowanych substancji w roku 2011 [14] oszacowano również odsetki sprzedaży rIFN α oraz IFN α odpowiadające zużyciu tych substancji w ramach programów terapeutycznych leczenia przewlekłego WZW-B oraz WZW-C (Tabela 36). Odsetki te zastosowano do danych sprzedażowych uzyskując zużycie interferonów α w terapii przewlekłego WZW-B oraz WZW-C (Tabela 37).

Tabela 34.
Zużycie peginterferonów α w TPZ WZW-C oraz WZW-B wg NFZ w latach 2008–2011: WOT

Substancja	Zużycie w WOT			
	2008	2009	2010	2011
PegIFN α 2a	88 553	92 153	105 928	107 508
PegIFN α 2b	61 332	57 501	50 288	41 653

Tabela 35.
Zużycie interferonów α i rybawiryny wg danych sprzedażowych w latach 2006–2011 (wszystkie wskazania): WOT

Substancja	Zużycie w WOT					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
PegIFN α 2a	88 553	92 153	105 928	107 508	107 508	107 508
PegIFN α 2b	61 332	57 501	50 288	41 653	41 653	41 653
IFN α 2a	88 553	92 153	105 928	107 508	107 508	107 508
IFN α 2b	61 332	57 501	50 288	41 653	41 653	41 653
IFN α 1	88 553	92 153	105 928	107 508	107 508	107 508
IFN α 3	61 332	57 501	50 288	41 653	41 653	41 653
IFN α 4	88 553	92 153	105 928	107 508	107 508	107 508
IFN α 5	61 332	57 501	50 288	41 653	41 653	41 653

a) preparat zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub rIFN α 2b; b) preparat zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub rIFN α 2a

Tabela 36.
Kwoty refundacji interferonów α

Substancja	Kontraktowanie	Wartość świadczeń	Zużycie w jednostkach naturalnych	Odszetek zużycia w TPZ
PegIFN α 2a	Terapeutyczne programy zdrowotne	84 109 346 zł	18 690 966 μ g	100%
PegIFN α 2b	Terapeutyczne programy zdrowotne	25 700 721 zł	4 326 721 μ g	100%
rIFN α 2a	Terapeutyczne programy zdrowotne	469 018 zł	27 946 mln j.m.	21%
	Katalog chemioterapii	1 740 855 zł	103 727 mln j.m.	
rIFN α 2b	Terapeutyczne programy zdrowotne	231 220 zł	13 777 mln j.m.	20%
	Katalog chemioterapii	945 555 zł	56 340 mln j.m.	
IFN	Terapeutyczne programy zdrowotne	3 401 240 zł	85 031 mln j.m.	62%
	Katalog chemioterapii	2 086 600 zł	52 165 mln j.m.	

Tabela 37.
Zużycie interferonów α oraz rybawiryny w terapii przewlekłego WZW-B oraz WZW-C: WOT

a) preparat zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub rIFN α 2b; b) preparat zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub rIFN α 2a; c) estymacja równaniem regresji liniowej na podstawie danych z okresu 2008–2010

Kolejnym krokiem analizy danych było wyodrębnienie zużycia interferonów α we wskazaniu przewlekłe WZW-C (spośród zużycia przypadającego na TPZ). PegIFN α 2b oraz RBV wskazane są wyłącznie w leczeniu przewlekłego WZW-C, podczas gdy PegIFN α 2a, rIFN α oraz IFN α mogą być stosowane zarówno w terapii przewlekłego WZW-C, jak i WZW-B. PegIFN α , rIFN α i IFN α mogą być stosowane w skojarzeniu z RBV lub w monoterapii (w przypadku przeciwwskazań do RBV).

Zgodnie z założeniami programu leczenia przewlekłego WZW-B [12], PegIFN α 2a jest preferowany w terapii pierwszego rzutu, a pozostałe interferony α bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach (m.in. nadwrażliwość lub nietolerancja na substancję czynną lub pomocniczą). W przypadkach niemożności zastosowania interferonów α lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych (interferony α stosowane są tylko w pierwszej linii leczenia).

rIFN α 2b jest stosowany w terapii przewlekłego WZW-B tylko w wyjątkowych przypadkach. Wydaje się, że wskazany warunek znajduje swoje odzwierciedlenie w danych sprzedażowych – zużycie (w jednostkach WOT) preparatu RBV zarejestrowanego do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b i rIFN α 2b (preparat Rebetol) jest zbieżne ze zużyciem PegIFN α 2b i rIFN α 2b, co wskazuje, że leki te są stosowane praktycznie wyłącznie w ramach terapii skojarzonej, a zatem ich konsumpcja dotyczy terapii przewlekłego WZW-C.

Rzadkie stosowanie PegIFN α 2b w ramach monoterapii, jakie wynika z analizy danych sprzedażowych, jest ponadto przesłanką kolejnego założenia: w obliczeniach przyjęto, że zużycie PegIFN α 2a odpowiadające terapii pacjentów z przewlekłym WZW-C leczonych PegIFN α 2a (w jednostkach WOT) odpowiada zużyciu preparatu Copegus (preparat RBV zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2a lub rIFN α 2a). Należy mieć na uwadze, że potencjalnie liczba pacjentów stosujących PegIFN α 2a z przewlekłym WZW-C może być większa, ponieważ w związku z tym uproszczeniem, w analizie nie uwzględniono pacjentów z przewlekłym WZW-C stosujących monoterapię PegIFN α 2a. Z drugiej jednak strony, takie oszacowanie potencjalnie może również prowadzić do zawyżenia zużycia PegIFN α 2a w terapii przewlekłego WZW-C, gdyż nie uwzględnia możliwości stosowania terapii skojarzonej rIFN α 2a + RBV. Niewielki odsetek monoterapii PegIFN α 2b oraz rIFN α 2b, a także relatywnie niewielkie zużycie rIFN α 2a pozwalają przypuszczać, że potencjalny błąd oszacowania zużycia PegIFN α 2a skojarzonego z terapią przewlekłego WZW-C jest relatywnie niewielki.

Obowiązujący TPZ leczenia przewlekłego WZW-C dopuszcza stosowanie rIFN α wyłącznie w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α . Grupa pacjentów stosująca rIFN α nie kwalifikuje się tym samym do terapii boceprewirem, gdyż jest on wskazany w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV. Niepewność związana z prognozą zużycia rIFN α nie będzie w związku z tym zwiększała niepewności wyników analizy.

IFN α w leczeniu przewlekłego WZW-C jest obecnie finansowany u pacjentów u których terapia PegIFN α lub rIFN α zakończyła się niepowodzeniem (w przypadku potwierdzonej celowości ponownego rozpoczęcia leczenia), u pacjentów z nietolerancją i innymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu PegIFN α lub rIFN α , a także u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby [12]. Potencjalnie pierwsza i ostatnia wymieniona grupa pacjentów teoretycznie mogłaby kwalifikować się do terapii trójkowej z boceprewirem. Sekwencyjność leczenia w ramach programu lekowego, z której wynika, że IFN α stosowany jest praktycznie tylko u pacjentów, u których terapia PegIFN α jest wykluczona, sprawia że zastępowanie IFN α przez schemat trójkowy z boceprewirem jest bardzo mało prawdopodobne – szczególnie w kontekście ograniczeń w dostępie do terapii – i tym samym nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

Uzyskane oszacowania zużycia interferonów α w terapii przewlekłego WZW-C zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Zużycie peginterferonów α w terapii przewlekłego WZW-C

Substancja	Zużycie w WOT					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
PegIFN α 2a						
PegIFN α 2b						

12.4. Rozkład zużycia interferonów pegylowanych α w scenariuszu aktualnym

Przy szacowaniu rozkładu zużycia substancji w programach dedykowanych terapii przewlekłego WZW-C pomiędzy poszczególne subpopulacje pacjentów (podział ze względu na stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby i ze względu na stosowanie lub brak stosowania interferonów α w przeszłości) wykorzystano następujące dane:

- odsetki pacjentów z poszczególnych podgrup wyróżnionych ze względu na (rozdział 12.2):
 - genotyp wirusa,
 - stopień zwłóknienia wątroby,
 - linię leczenia (pacjenci uprzednio leczeni, pacjenci w pierwszej linii leczenia);
- czas trwania terapii pacjentów w poszczególnych subpopulacjach (wyznaczony w analizie ekonomicznej dla PegIFN α 2b [43]).

12.4.1. Długość terapii w schemacie dwulekowym

Długość terapii standardowej w schemacie dwulekowym PegIFN α + RBV wyznaczono w analizie ekonomicznej PegIFN α 2b na podstawie zasad określonych w TPZ leczenia przewlekłego WZW-C. [43]

Zgodnie z programem terapeutycznym pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV ze zwłóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuer'a powinni być leczeni przez 48 tygodni. Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV ze zwłóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a powinni być leczeni przez :

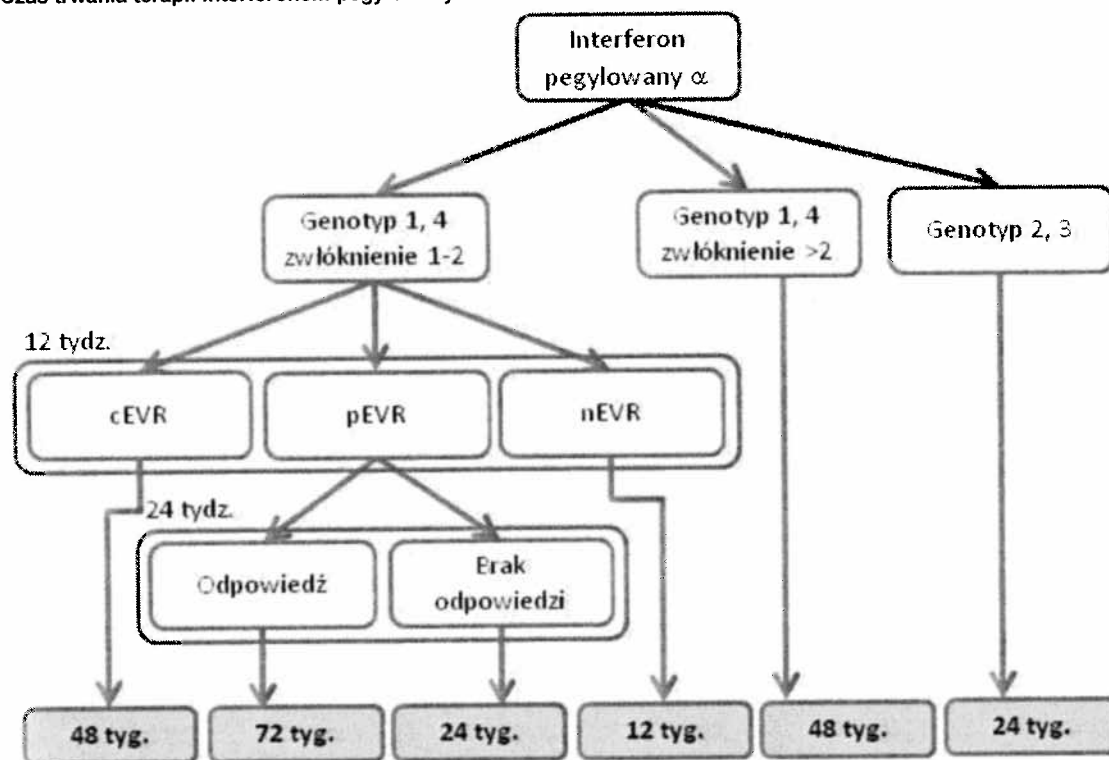
- 48 tygodni, jeżeli po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV-RNA (pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź wirusologiczną, cEVR);
- 72 tygodnie, jeżeli po 12 tygodniach leczenia wiramia HCV-RNA obniża się o co najmniej $2\log_{10}$ względem wartości początkowej (częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna, pEVR) i zanika po 24 tygodniach leczenia;
- dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono niskie wyjściowe miano wirusa (<800 tys. j.m./ml dla PegIFN α 2a i <600 tys. j.m./ml dla PegIFN α 2b) oraz brak wirerii HCV-RNA w 4. i 24. tygodniu leczenia;

- jeżeli po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum $2\log_{10}$ względem wartości wyjściowej (brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, nEVR), leczenie należy przerwać;

jeżeli po 24 tygodniach terapii wirurgia HCV-RNA jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad $2\log_{10}$ względem wartości wyjściowej, leczenie należy przerwać. [53]

Pacjenci z genotypem 2 lub 3 powinni być leczeni przez 24 tygodnie, a u pacjentów z genotypem 4 długość terapii wyznacza się w analogiczny sposób jak u pacjentów z genotypem 1 (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Czas trwania terapii interferonem pegylowanym α w TPZ



Nie uwzględniono skrócenia terapii do 24 tygodni u pacjentów z niskim początkowym mianem wirusa oraz bez obecności wirusa we krwi w 4. i 24. tygodniu terapii.

Oszacowanie przeciętnej długości terapii pacjentów z genotypem 1 HCV (także z genotypem 4 HCV) wymaga znajomości prawdopodobieństwa osiągnięcia cEVR, pEVR oraz odpowiedzi w 24. tygodniu terapii u pacjentów, u których osiągnięto pEVR. W analizie ekonomicznej dla PegIFN α 2b dane takie uzyskano z systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej stanowiącej element raportu HTA oceniającego PegIFN α 2b + RBV [54]. Podsumowanie danych zawarto w kolejnej tabeli (Tabela 39). Prawdopodobieństwa cEVR oraz pEVR pochodzą z badań w których brali udział pacjenci zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV, a warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 24. tygodniu terapii – z badania przeprowadzonego na wcześniej nieleczonych pacjentach z genotypem 1.

Tabela 39.
Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej

Parametr	PegIFN α 2a + RBV	PegIFN α 2b + RBV	PegIFN α + RBV *
cEVR	598/1243 (48%)	544/1199 (45%)	1142/2442 (47%)
pEVR	396/1243 (32%)	368/1199 (31%)	764/2442 (31%)
Odpowiedź w 24. tygodniu terapii pod warunkiem pEVR	193/317 (61%)	157/302 (52%)	-

a) wyniki kumulowano, jeżeli różnica między PegIFN α 2a + RBV a PegIFN α 2b + RBV nie była istotna statystycznie

W badaniach nie przedstawiano danych umożliwiających uwzględnienie w obliczeniach możliwość skrócenia terapii do 24 tygodni u pacjentów z niskim początkowym mianem wirusa oraz bez obecności wirusa we krwi w 4. i 24. tygodniu terapii, co skutkuje zawyżeniem długości terapii PegIFN α + RBV. Pacjenci bez marskości wątroby zakażeni genotypem 1 HCV leczeni są przeciętnie przez 40,8 tygodni, jeżeli stosują PegIFN α 2a + RBV oraz przeciętnie 39,7 tygodni, jeżeli stosują PegIFN α 2b + RBV. Pacjenci z marskością wątroby leczeni są przez 43 tygodnie. (Tabela 40).

Tabela 40.
Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW-C

Genotyp	Stopień zwłóknienia *	PegIFN α 2b + RBV [tyg.]	PegIFN α 2a + RBV [tyg.]
1	1, 2	38,9	40,3
	3, 4	43,0	43,0
2, 3	dowolny	24,0	24,0
4	1, 2	40,3	41,6
	3, 4	47,6	47,6
1	1–3	39,7	40,8
	1–4	39,9	41,0

a) 77% chorych ma zwłóknienie w stopniu 1 lub 2, 16% w stopniu 3, a 7% w stopniu 4 (marskość wątroby) – rozdział 12.2.2

12.4.2. Struktura zużycia interferonów pegylowanych α

Na podstawie opisanych powyżej struktury populacji z przewlekłym WZW-C i czasu trwania leczenia pacjentów z poszczególnych subpopulacji chorych określona została struktura zużycia PegIFN α .

Podział całkowitej konsumpcji PegIFN α 2 w scenariuszu aktualnym pomiędzy zużycie generowane przez poszczególne podgrupy pacjentów przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Zużycie PegIFN α 2 w scenariuszu aktualnym z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT

Substancja	WZW	Genotyp	Status leczenia	F	2012	2013	2014	2015
PegIFN α 2a	B	nd	nd	nd				
	C	1	nieleczeni	1-2				
				3				
				4				
				1-2				
			leczeni	3				
				4				
				1-2				
				3				
PegIFN α 2b	C	1	nieleczeni	4				
				1-2				
				3				
				4				
			leczeni	1-2				
				3				
				4				
				2-4				

F = stopień zwłóknienia wątroby

Po podzieleniu zużycia generowanego przez pacjentów z określonej subpopulacji przez przeciętny czas trwania leczenia w danej podgrupie obliczono liczbę pełnych kursów terapii PegIFN α w konkretnych podgrupach. Dokładne obliczenia (podział na status pierwszej lub kolejnej linii terapii) przeprowadzono wyłącznie dla populacji z przewlekłym WZW-C zakażonych genotypem 1 HCV (zużycie w grupie pacjentów z przewlekłym WZW-B lub z WZW-C i zakażonych HCV o genotypie innym niż 1 nie ma znaczenia dla obliczeń inkrementalnych: zakłada się, że jest takie samo, niezależnie od tego, czy wprowadzona zostanie refundacja boceprewiru, czy utrzymany zostanie aktualny zakres refundowanych terapii).

Tabela 42.
Populacja z przewlekłym WZW-C i genotypem 1 leczonych PegIFN α w scenariuszu aktualnym – średnia liczba pełnych kursów terapii

kursów terapii						
Substancja	Status leczenia	F	2012	2013	2014	2015
PegIFN α 2a	nieleczeni	1-2	■	■	■	■
		3	■	■	■	■
		4	■	■	■	■
	leczeni	1-2	■	■	■	■
		3	■	■	■	■
		4	■	■	■	■
PegIFN α 2b	nieleczeni	1-2	■	■	■	■
		3	■	■	■	■
		4	■	■	■	■
	leczeni	1-2	■	■	■	■
		3	■	■	■	■
		4	■	■	■	■
Razem		■	■	■	■	■
Razem - leczeni		■	■	■	■	■

F = stopień zwłóknienia wątroby

W prognozie wpływu na budżet przyjęto, że boceprewir może zostać zastosowany tylko u pacjentów, którzy w analizowanym okresie rozpoczną terapię interferonami α . Część prognozowanego zużycia peginterferonów α w 2013 roku to zużycie związane z kontynuacją leczenia rozpoczętego w roku 2012. Odsetki, jakie stanowi zużycie wynikające z finalizowania terapii rozpoczętej w roku 2012 wyznaczono w oparciu o określony w analizie średni czas leczenia pacjentów schematem PegIFN α 2 + RBV i przy założeniu, że pacjenci wprowadzani są do programu równomiernie w ciągu danego roku kalendarzowego.

12.5. Wpływ boceprewiru na zużycie aktualnie refundowanych terapii

Przy szacowaniu wpływu zastosowania boceprewiru na długość terapii pacjentów z przewlekłym WZW-C wykorzystano dane z randomizowanych badań klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2 [30, 31].

W badaniu klinicznym SPRINT-2 oceniona została skuteczność terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru u pacjentów dotychczas nieleczonych interferonami α , natomiast w badaniu RESPOND-2 analizowano efektywność terapii u pacjentów uprzednio poddawanych leczeniu interferonami α .

Na podstawie danych z badań SPRINT-2 i RESPOND-2 (w tym danych niepublikowanych, dostarczonych przez Zamawiającego) obliczony został średni czas trwania terapii PegIFN α + RBV + BOC.

Długość terapii w schemacie trójkowym

Długość terapii w schemacie trójkowym zależy od następujących czynników:

- linia leczenia,
- występowanie marskości wątroby,
- wyniki oznaczenia HCV-RNA w 8., 12. i 24. tygodniu terapii.

Oszacowania przeciętnego czasu terapii dokonano w podziale na cztery grupy pacjentów: wcześniej leczonych i nieleczonych bez marskości wątroby i z marskością wątroby. Wykorzystano w tym celu nieopublikowane dane z badań SPRINT-2 [30] (pacjenci wcześniej nieleczeni) oraz RESPOND-2 [31] (pacjenci wcześniej leczeni). Udostępnione dane przedstawiają liczbę pacjentów przerywających terapię w kolejnych tygodniach leczenia (Tabela 43 – Tabela 46). Oprócz przerwania z powodu braku lub słabej odpowiedzi w 12. i 24. tygodniu terapii, pacjenci mogli zaprzestać leczenia także z innych powodów i w innym czasie. W obowiązującym w Polsce TPZ leczenia przewlekłego WZW-C pacjenci z genotypem 1 leczeni peginterferonami α mają obowiązek zgłaszać się na badania kontrolne w 2., 4., 6., 8., 12. tygodniu terapii i następnie co 4 tygodnie aż do zakończenia leczenia. Częstość monitorowania w schemacie trójkowym nie powinna ulec zmniejszeniu, zatem pacjenci będą mogli przerwać terapię w każdym z tych punktów czasowych.

Tabela 43.
Pacjenci wcześniej nieleczeni, F0–F3

Tydzień terapii	Liczba pacjentów			
	Leczonych	Przerywających terapię z powodu braku skuteczności	Przerywających terapię z innych powodów	Kończących terapię
0	■			
4	■		■	
12	■	■	■	
24	■	■	■	
28	■			■
48	■		■	■
Razem		■	■	■

Tabela 44.
Pacjenci wcześniej leczeni, F0–F3

Tydzień terapii	Liczba pacjentów			
	Leczonych	Przerywających terapię z powodu braku skuteczności	Przerywających terapię z innych powodów	Kończących terapię
0	■			
4	■		■	
12	■	■	■	
24	■	■	■	
28	■		■	
48	■		■	■
Razem		■	■	■

Tabela 45.
Pacjenci wcześniej nieleczeni, F4

Tydzień terapii	Liczba pacjentów			
	Leczonych	Przerywających terapię z powodu braku skuteczności	Przerywających terapię z innych powodów	Kończących terapię
0	■			
4	■		■	
12	■	■	■	
24	■	■	■	
28	■		■	
48	■		■	■
Razem		■	■	■

Tabela 46.
Pacjenci wcześniej leczeni, F4

Tydzień terapii	Liczba pacjentów			
	Leczonych	Przerywających terapię z powodu braku skuteczności	Przerywających terapię z innych powodów	Kończących terapię
0	■			
4	■		■	
12	■	■	■	
24	■	■	■	
28	■		■	
48	■		■	■
Razem		■	■	■

Obliczenia przeciętnego czasu terapii przeprowadzono przy założeniu możliwości zaprzestania leczenia w 4., 12., 24., 28. i 48 tygodniu – tak bardzo szczegółowo jak pozwalały na to otrzymane dane. Ze względu na niewielką liczebność grupy pacjentów z marskością wątroby, skumulowano dane dla pacjentów wcześniej leczonych i wcześniej nieleczonych. W kolejnej tabeli zestawiono długość terapii w rozważanych schematach (Tabela 47). Wprowadzenie boceprewiru pozwala skrócić czas terapii o 8–15 tygodni u pacjentów wcześniej nieleczonych i o 1–5 tygodni u pacjentów wcześniej leczonych. W obliczeniach założono, że czas trwania terapii trójkowej jest identyczny w przypadku PegIFN α 2a i PegIFN α 2b (dostępne dane obejmują tylko wyniki pacjentów leczonych PegIFN α 2b).

Tabela 47.
Długość terapii w schemacie dwu- i trójkowym

Podgrupa pacjentów z genotypem 1 HCV		Liczba tygodni terapii BOC + PegIFN α + RBV
Bez marskości wątroby	Wcześniej nieleczeni	22,0 tyg. BOC 27,9 tyg. PegIFN α + RBV
	Wcześniej leczeni	26,1 tyg. BOC 38,5 tyg. PegIFN α + RBV
Z marskością wątroby	Wcześniej nieleczeni	31,0 tyg. BOC 35,0 tyg. PegIFN α + RBV
	Wcześniej leczeni	38,2 tyg. BOC 42,2 tyg. PegIFN α + RBV
Łącznie		34,4 tyg. BOC 38,4 tyg. PegIFN α + RBV

a) przerwanie terapii możliwe w 4., 12., 24., 28. lub 48. tygodniu

Uzyskane na podstawie danych powyżej zestawienie czasu trwania terapii w poszczególnych subpopulacjach dla terapii dwu- i trójkowej oraz wpływ zastosowania terapii trójkowej na skrócenie leczenia w tych podgrupach przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 48).

W każdym przypadku (dla dowolnej subpopulacji i dowolnego leku) przeprowadzone obliczenia wskazują na skrócenie przeciętnego czasu trwania terapii przy zastosowaniu schematu trójkowego. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych interferonem α skrócenie czasu leczenia jest relatywnie niewielkie (poniżej 10% czasu trwania przeciętnej terapii), natomiast w przypadku pacjentów stosujących interferon α po raz pierwszy można oczekiwać, że wprowadzenie boceprewiru skróci przeciętny czas terapii o ok. 20-25% (w porównaniu do terapii dwulekowej).

Tabela 48.
Wpływ zastosowania boceprewiru na długość terapii – w podziale na subpopulacje pacjentów

Subpopulacja	BOC + PegIFN α + RBV	PegIFN α 2a	PegIFN α 2b	Czas trwania terapii trójkowej / czas terapii dwulekowej	
				PegIFN α 2a	PegIFN α 2b
Wcześniej nieleczeni F1-F2	27,9	40,34	38,93	69%	72%
Wcześniej nieleczeni F3	27,9	43,00	43,00	65%	65%
Wcześniej nieleczeni F4	38,4	43,00	43,00	89%	89%
Wcześniej leчени F1-F2	38,5	40,34	38,93	95%	99%
Wcześniej leчени F3	38,5	43,00	43,00	89%	89%
Wcześniej leчени F4	38,4	43,00	43,00	89%	89%

Odsetek czasu terapii jaki stanowi podawanie boceprewiru przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Odsetek czasu terapii jaki stanowi podawanie boceprewiru

Czas trwania terapii	BOC + PegIFN α + RBV		BOC / cała terapia
	BOC	PegIFN α + RBV	
Wcześniej nieleczeni F1-F2	22,0	27,9	79%
Wcześniej nieleczeni F3	22,0	27,9	79%
Wcześniej nieleczeni F4	34,4	38,4	90%
Wcześniej leчени F1-F2	26,1	38,5	68%
Wcześniej leчени F3	26,1	38,5	68%
Wcześniej leчени F4	34,4	38,4	90%

12.6. Koszty

Koszty schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW-C zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 50). Dawkowanie substancji opisane zostało w analizie problemu decyzyjnego [18].

Tabela 50.
Koszty terapii przewlekłego WZW-C

Schemat *	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	Czas terapii	Koszt terapii
BOC + PegIFNa2a + RBV	BOC: 3 x 800 mg / dzień PegIFNa: 180 µg / tydzień		28 tygodni: pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby	
			48 tygodni: pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby	
			48 tygodni: pacjenci z marskością wątroby	
BOC + PegIFNa2b + RBV	BOC: 3 x 800 mg / dzień PegIFNa: 1,5 µg / kg / tydzień ^b		28 tygodni: pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby	
			48 tygodni: pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby	
			48 tygodni: pacjenci z marskością wątroby	
PegIFNa2a (+ RBV)	PegIFNa: 180 µg / tydzień	810 zł	12 tygodni	9 720 zł
			24 tygodnie	19 440 zł
			48 tygodni	38 880 zł
			72 tygodnie	58 320 zł
	PegIFNa: 135 µg / tydzień	608 zł	12 tygodni	7 290 zł
			24 tygodnie	14 580 zł
			48 tygodni	29 160 zł
			72 tygodnie	43 740 zł
PegIFNa2b (+ RBV)	PegIFNa: 1,5 µg / kg / tydzień ^b	668 zł	12 tygodni	8 019 zł
			24 tygodnie	16 038 zł
			48 tygodni	32 076 zł
			72 tygodnie	48 114 zł
rIFNa2a (+ RBV)	3 x 3–4,5 mln j.m. / tydzień	151–227 zł	24 tygodnie	3 625–5 438 zł
			48 tygodni	7 250–10 875 zł
rIFNa2b (+ RBV)	3 x 3 mln j.m. / tydzień	151 zł	24 tygodnie	3 625 zł
			48 tygodni	7 250 zł
IFN	3 x 3 mln j.m. / tydzień	360 zł	24 tygodnie	8 640 zł

a) koszt RBV uwzględniony jest w cenie interferonów α i w związku z tym stosowanie interferonów α skojarzonych z RBV i w monoterapii nie różni się pod względem kosztów; b) dla pacjenta o masie ciała 75 kg [28]