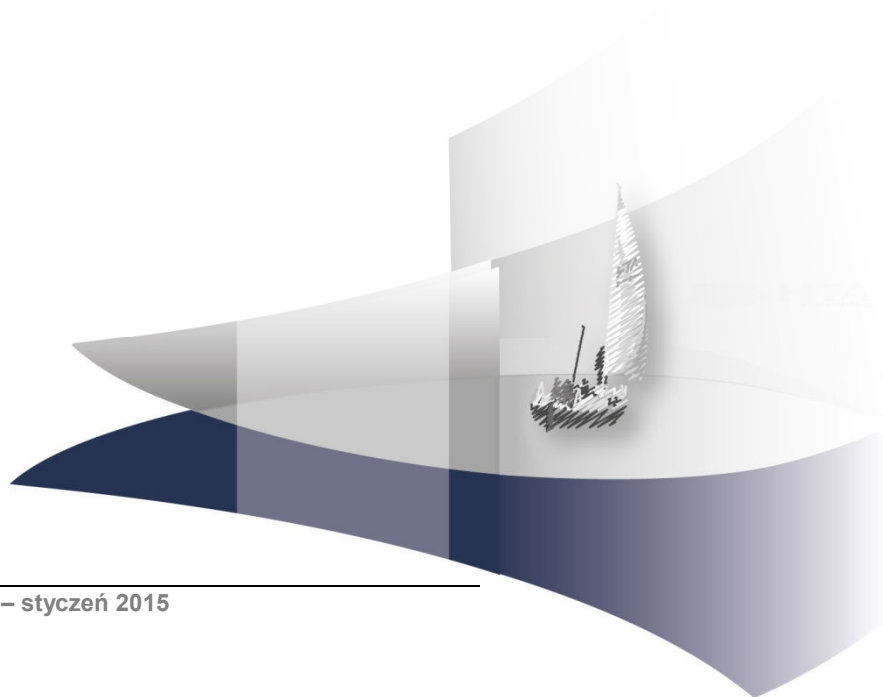


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

VIEKIRAX/EXVIERA W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U PACJENTÓW Z GENOTYPEM 1 LUB 4

Wersja 1.0



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Definicja populacji docelowej.....	12
1.4. Stan aktualny	14
1.5. Interwencja oceniana	17
1.6. Interwencje opcjonalne	18
1.7. Założenia analizy	25
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	31
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	31
2.2. Forma analizy.....	32
2.3. Perspektywa analizy	32
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	32
2.5. Populacja docelowa	33
2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych	38
2.7. Udziały leków przeciwwirusowych stosowanych w poszczególnych schematach terapeutycznych.....	40
2.8. Czas trwania terapii.....	41
2.9. Koszty.....	43
2.10. Analiza wrażliwości	48
3. WYNIKI ANALIZY	50
3.1. Populacja docelowa	50
3.2. Scenariusz aktualny	52
3.3. Scenariusz prognozowany	53
3.4. Wydatki inkrementalne.....	56
3.5. Podsumowanie wyników analizy.....	58
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	60
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	60
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	60

5. PODSUMOWANIE	62
6. WNIOSKI	65
7. DYSKUSJA	66
8. OGRANICZENIA.....	70
9. BIBLIOGRAFIA	72
10. SPIS ELEMENTÓW	76
10.1. Spis tabel	76
10.2. Spis rysunków	78
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	79
12. ANEKS	81
12.1. Analiza wrażliwości	81
12.2. Efektywność interferonów naturalnego i rekombinowanego.....	86
12.3. Charakterystyka populacji docelowej.....	87
12.4. Populacja docelowa	93

INDEKS SKRÓTÓW

2D (2D+RBV)	Terapia parytaprewir/rytonawir + ombitaswir + RBV
3D (3D±RBV)	Terapia parytaprewir/rytonawir + ombitaswir + dazabuwir ± RBV
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BOC	Boceprewir
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct Antiviral Agents</i>)
GT	Genotyp wirusa
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 (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
IFN	Interferon
IL28B	Interleukina 28B
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PegIFNα2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PegIFNα2b	Pegylowany Interferon α 2b (<i>Pegylated Interferon α2b</i>)
PZH	Państwowy Zakład Higieny
PL	Program Lekowy

RBV	Rybawiryna
[REDACTED]	[REDACTED]
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
TVR	Telaprewir
WOT	Liczba tygodni terapii (<i>Weeks of Treatment</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (<i>Hepatitis B</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Viekirax[®] (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) w terapii przeciwwirusowej pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax[®] stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona: ombitaswir + parytaprewir/rytonawir (Viekirax[®]) + dazabuwir (Exviera[®]) + rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax[®] + Exviera[®] (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax[®] + rybawiryna (terapia 2D+RBV).

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax[®] oraz preparatu Exviera[®] zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 5 letni horyzont czasowy. W analizie założono, że analizowana interwencja będzie finansowana w [REDACTED]

Populację docelową analizy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono przy uwzględnieniu danych sprzedażowych [REDACTED]

[REDACTED]. Dane te skompilowano z polskimi danymi epidemiologicznymi oraz danymi dotyczącymi czasu trwania terapii określonymi na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Rozpowszechnienie analizowanych interwencji określono przy założeniu, że pacjenci stosują najbardziej efektywne spośród możliwych do zastosowania terapii. W konsekwencji w scenariuszu prognozowanym analizy założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię stosują schemat 3D±RBV/2D+RBV.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków przeciwwirusowych (2D, 3D, telaprewir, boceprewir, interferony), koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia działań niepożądanych

i pozostałe koszty niezwiązane z terapią przeciwwirusową generowane u pacjentów z poszczególnymi stopniami zaawansowania włóknienia wątroby.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu prognozowanym i aktualnym.

[Redacted content]

[Redacted content]

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym w scenariuszu aktualnym w pierwszym roku analizy wyniesie 3,6 tys. osób (z czego zgodnie z przyjętym założeniem 410 osób nie rozpocznie leczenia ze względu na brak opcji terapeutycznych). W analizowanym pięcioletnim horyzoncie czasowym łączna liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 13,4 tys. osób, z czego 6,7 tys. to osoby skutecznie wyleczone. Oznacza to, że spośród wszystkich pacjentów, którzy rozpoczną leczenie, około 50% będzie wyleczonych w przyjętym horyzoncie czasowym analizy. W scenariuszu aktualnym pacjenci z populacji docelowej nie są leczeni za pomocą terapii 3D/2D±RBV.

[Redacted content]

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego (płatnika publicznego i pacjentów) na leczenie pacjentów z przewlekłym WZW C wyniosą 226,59 mln zł (232,49 mln zł) w pierwszym roku analizy, następnie od 183,20 (185,88) mln zł do 230,62 (238,36) mln zł w zależności od roku analizy.

Scenariusz prognozowany

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatów Viekirax® oraz Exviera® w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C spowoduje [Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Viekirax® i Exviera® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej, w szczególności umożliwiłoby stosowanie terapii u pacjentów z przeciwwskazaniami / nietolerancją terapii interferonowej. Dodatkowo, wysoka skuteczność leku ([REDACTED] [REDACTED]) przypuszczalnie może zmniejszyć zachorowalność na przewlekłe WZW C (mniej chorych oznacza mniej nosicieli wirusa). Może to być bardzo istotne, gdyż obecnie ponoszone koszty na leczenie około 50% pacjentów nie przyczynią się do istotnej poprawy ich stanu zdrowia w horyzoncie czasowym analizy.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) w terapii przeciwwirusowej pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax® stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona: ombitaswir + parytaprewir/rytonawir (Viekirax®) + dazabuwir (Exviera®) + rybawiryryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax® + Exviera® (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax® + rybawiryryna (terapia 2D+RBV).

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax® oraz preparatu Exviera® zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to długotrwała (>6 mies.) choroba charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. Kryteriami rozpoznania WZW C są: obecność HCV RNA we krwi dłużej niż przez 6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie obserwowane w badaniu histologicznym wycinka wątroby. [1]

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa. [2]

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia, z czym wiąże się niska wykrywalność w początkowych etapach; zakażenie HCV wykrywane jest na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, u pacjentów w wieku 30–50 lat. U około 20% zakażonych HCV rozwija się objawowa postać ostrego zakażenia, jednak z uwagi na

nie specyficzność objawów (takich jak np. bóle mięśni i stawów, apatia, depresja) może ona pozostać niezauważona. [3] Do objawów ostrego zakażenia HCV można również zaliczyć złe samopoczucie, osłabienie, anoreksję i żółtaczkę. [2]

U pacjentów, u których nie rozwinęła się ostra postać zakażenia, przechodzi ono w formę przewlekłą (wg różnych szacunków 50–80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem się wirusa, co prowadzi do powolnego niszczenia wątroby. [3] U 20% pacjentów pierwsze objawy związane są z już rozwiniętą marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym lub powikłaniami pozawątrobowymi. [1, 4] Marskość i niewydolność wątroby będąca wynikiem przewlekłego WZW C często prowadzi do konieczności przeszczepu wątroby – jest to najczęstsze wskazanie do transplantacji wątroby u dorosłych pacjentów. [2, 5] Jednocześnie u 90–100% pacjentów, u których przed przeszczepem wykrywalne było RNA wirusa, obserwowany jest nawrót zakażenia.

HCV występuje jako szereg spokrewnionych ze sobą genotypów, dzielących się dodatkowo na podtypy. Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV (oznaczonych cyframi od 1 do 6). W ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat. [6, 7] Ponadto u pacjentów z WZW C ocenia się stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby. W tym celu najczęściej stosowane są specjalnie opracowane 5-punktowe skale: Scheuera, Ishaka i METAVIR.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [8].

1.3. Definicja populacji docelowej

Na podstawie zapisów projektu programu lekowego [9] oraz charakterystyk produktu leczniczego Viekirax® [10] i Exviera® [11] przyjęto następującą definicję: populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C. Dodatkowo, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Viekirax®, nie wykazano skuteczności produktu Viekirax® u pacjentów uprzednio leczonych produktami należącymi do tej samej grupy, co produkt Viekirax® (inhibitory NS3/4A lub NS5A) oraz oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy takimi grupami leków. W związku z powyższym z populacji docelowej wyłączono pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

Zdefiniowana populacja docelowa różni się od populacji pacjentów, którzy mogą być leczeni w ramach aktualnego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

(ICD-10 B18.2)”. Przede wszystkim do terapii interferonowej kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, a terapię stosuje się nie tylko u pacjentów z genotypem 1 lub 4, ale także z genotypami 2 lub 3. Ponadto w zapisach aktualnego programu nie ma informacji o wyłączeniu z leczenia pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C. Niemniej jednak, zarówno do projektu programu lekowego, jak i do aktualnego programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z przewlekłym WZW C, a w przypadku pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia interferonami do obu programów lekowych kwalifikowani są pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera.

Świadomość powyższych różnic jest istotna z punktu widzenia szacowania liczebności populacji docelowej, która wyznaczona została na podstawie danych sprzedażowych preparatów aktualnie stosowanych w leczeniu WZW C. Tak więc na podstawie dostępnych danych możliwe było oszacowanie liczby pacjentów leczonych w ramach aktualnego programu lekowego, których zgodnie z powyższymi uwagami jest prawdopodobnie więcej niż tych, którzy mogliby być leczeni w ramach programu lekowego dotyczącego terapii bezinterferonowej. W związku z powyższym, w przeprowadzonych obliczeniach dotyczących szacowania liczebności populacji uwzględniono fakt, że populację docelową stanowią tylko pacjenci z genotypami 1 lub 4 (wyznaczoną liczebność przeskalowano przez odsetek pacjentów z genotypem 1 lub 4). Nie odnaleziono danych pozwalających na wyłączenie z populacji docelowej pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C, jednak najprawdopodobniej znikomy odsetek leczonych pacjentów z WZW C ma również WZW B (zgodnie z danymi PZH dotyczącymi zarejestrowanych przypadków WZW C zaledwie 1–2% osób ma również WZW B [12]). Ponadto z oszacowanej liczby pacjentów leczonych w ramach aktualnego programu lekowego nie wydzielono osób w wieku 3–18 lat. Z raportu Rosińska 2011 [13] dotyczącego liczby zachorowań i zapadalności na WZW C w Polsce w 2009 roku wynika, że jedynie około 4% osób z WZW C to dzieci, w związku z powyższym stwierdzono, że niewyłączenie osób w wieku 3–18 lat nie wpłynie znacząco na wyniki analizy. Oba założenia analizy zwiększają liczebność populacji docelowej.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi aktualnie stosowanych preparatów przeciwwirusowych [14–18] ich stosowanie nie jest ograniczone ze względu na stopień zwłóknienia wątroby. Jednak, jak wynika z zapisów aktualnego programu lekowego, pacjenci leczeni są w przypadku stwierdzenia zmian zapalnych i włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby. W związku z powyższym można przypuszczać, że aktualnie stosowaną praktyką kliniczną w Polsce jest leczenie pacjentów z WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera. Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi [19, 20], zgodnie z którymi u osób z minimalnym włóknieniem lub brakiem włóknienia (F0–F1) można rozważyć odłożenie terapii w czasie, uwzględniając preferencje pacjenta, choroby współwystępujące oraz ryzyko progresji. Najprawdopodobniej także w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji (2D/3D) leczenie pacjentów z F0 będzie odłożone w czasie. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń mających na celu uwzględnienie liczby pacjentów z F0 z nietolerancją interferonów lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że aktualnie część pacjentów bez zwłóknienia wątroby (F0) pomimo zapisów programu lekowego jest leczona przeciwwirusowo (patrz

Tabela 55). Z uwagi na metodykę oszacowania liczebności populacji docelowej (prognozy na podstawie danych sprzedażowych) tacy pacjenci zostali ujęci w obliczeniach analizy.

Podsumowując, oszacowana liczebność populacji dotyczy osób z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera, w wieku 3 lat lub więcej z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV. W analizie przyjęto, że ta liczebność jest tożsama z liczebnością populacji docelowej zdefiniowanej na początku rozdziału.

1.4. Stan aktualny

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu oraz zapobieganie powikłaniom, tj. rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jak również zmniejszenie śmiertelności. [8] Jako kryterium rozpoznania przewlekłego WZW C uznano utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy krwi, tkance wątrobowej oraz w mononuklearach krwi obwodowej. [20–22]

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest oznaczenie genotypu wirusa oraz ocena stanu zaawansowania włóknienia wątrobowego. Zgodnie z wytycznymi do leczenia kwalifikują się pacjenci bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, przy czym zaawansowane zwłóknienie stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii. [19, 20, 23]

Leki stosowane w terapii przeciw WZW C można podzielić w zależności od mechanizmu działania na swoiste i nieswoiste, natomiast wśród stosowanych schematów w zależności od liczby stosowanych leków rozróżnia się schematy dwulekowe (interferon w skojarzeniu z rybawiryną) oraz trójlekowe (interferon w skojarzeniu z rybawiryną oraz lekiem przeciwwirusowym).

Przez długi czas standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu WZW C była terapia dwulekowa interferonem pegylowanym alfa (PegIFN α) w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Skuteczność tej terapii jest różna w zależności od genotypu HCV oraz wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. [24] Dodatkowo czas terapii jest długi i wynosi w przypadku chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 od 48 do nawet 72 tyg. [4]

W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct antiviral agents*, DAA), których działanie polega na bezpośredniej ingerencji w proces namnażania się wirusa (Tabela 1). [25, 26] Aktualnie dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej posiadają: boceprewir (BOC), telaprewir (TVR), sofosbuwir (SOF), symeprewir (SMV), daklataswir (DCV), ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni[®]) oraz ombitaswir + parytaprewir/rytonawir \pm dazabuwir (2D/3D). [10, 14, 18, 27–30] Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki dostępnych DAA.

Tabela 1.
Leki DAA stosowane w leczeniu przewlekłego WZW C

Lek	Dopuszczalne schematy leczenia	Genotyp wirusa HCV, w którym lek może być stosowany
BOC	W skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV	Genotyp 1
TVR	W skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV	Genotyp 1
SOF	W skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z RBV	Wszystkie genotypy
SMV	W skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z SOF	Genotypy 1 lub 4
DVC	W skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV lub w skojarzeniu z SOF \pm RBV	Genotypy 1, 3 lub 4
2D/3D	W skojarzeniu z RBV	Genotypy 1 lub 4

Aktualnie w Polsce leczenie pacjentów z przewlekłym WZW C finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” [31]. Zgodnie z zapisami programu dostępne są następujące interwencje:

- BOC oraz TVR (stosowane w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV),
- PegIFN α (stosowany w monoterapii, w skojarzeniu z RBV lub w skojarzeniu z RBV i TVR/BOC),
- RBV (w skojarzeniu z PegIFN α lub w skojarzeniu z PegIFN α i TVR/BOC),
- rekombinowany IFN α (stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, tylko w przypadku niemożności zastosowania PegIFN α),
- interferon naturalny (zalecany w przypadku nietolerancji lub niepowodzenia terapii PegIFN α bądź rekombinowanym IFN α).

Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia z obecnością wirerii HCV RNA we krwi oraz przeciwciał anty-HCV ze zmianami zapalnymi i włóknieniem w obrazie histopatologicznym wątroby oraz pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Kryteria wykluczenia z leczenia w programie obejmują m.in. niewyrównaną marskość wątroby, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, chorobę nowotworową czynną lub z dużym ryzykiem wznowy.

Liczebność populacji pacjentów z WZW C leczonych przeciwwirusowo oraz liczebność populacji docelowej w roku 2014

Aktualnie w ramach programu lekowego leczeni są pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia z obecnością wirerii HCV RNA we krwi oraz przeciwciał anty-HCV ze zmianami zapalnymi i włóknieniem w obrazie histopatologicznym wątroby oraz pacjenci w wieku powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV.

Populację docelową dla ocenianej interwencji stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów aktualnie leczonych oraz liczebności populacji docelowej w 2014 roku przedstawiono w aneksie (rozd. 12.4.2.5). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualnie (w 2014 roku) liczba pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową w programie wynosi około 3,9 tys. osób, w tym 3,5 tys. to pacjenci leczeni z populacji docelowej. W liczebności populacji docelowej uwzględniono także pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni z powodu braku opcji terapeutycznych (rozd. 12.4.2.6).

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2014 roku

Parametr	Liczba osób
Liczba leczonych pacjentów z WZW C	3901
Liczba pacjentów z WZW C z genotypem 1 lub 4 (populacja docelowa), w tym:	3944
<i>Pacjenci aktualnie leczeni</i>	3534
<i>Pacjenci oczekujący na leczenie</i>	410

przez pacjentów leczonych rozumie się tych, którzy rozpoczęli leczenie w roku 2014

Aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie pacjentów z WZW C

Wielkość aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie WZW C oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące sumarycznych wydatków na interferony oraz substancje czynne telaprewir i boceprewir. Uwzględniono wydatki na leki z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane, tj. od października 2013 do września 2014 [32].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że nie wszyscy pacjenci stosowali interferony we wskazaniu WZW C (interferony stosowane są także w leczeniu WZW B oraz w chemioterapii), stąd łączna wielkość refundacji interferonów może być zawyżona w stosunku do wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z WZW C. W celu wydzielenia kosztów związanych tylko z WZW C wykorzystano wyznaczone w szacowaniu liczebności populacji udziały poszczególnych interferonów w WZW C (por. rozdz.12.4.2.2.2).

Część całkowitych wydatków przypada na leczenie podgrupy pacjentów stanowiących populację docelową (do populacji docelowej kwalifikują się pacjenci z genotypem 1 i pacjenci z genotypem 4 wirusa). Nie odnaleziono danych pozwalających na wyróżnienie z kosztu całkowitego kosztu przypadającego wyłącznie na populację docelową. Zgodnie z danymi z badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, odsetek chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi ok. 89,5% wśród całej populacji chorych z WZW C. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że leczenie pacjentów z populacji docelowej, zgodnie z zapisami programu lekowego, trwa dłużej niż u chorych z genotypem 2 lub 3. A zatem wydatki płatnika na leki w populacji docelowej niniejszej analizy stanowią co najmniej 89,5% całkowitych wydatków na leki.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z WZW C wynoszą około 198,52 mln zł rocznie, w tym w populacji docelowej co najmniej 187,94 mln zł.

Tabela 3.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW C (na podstawie danych od października 2013 do września 2014)

Kategoria	Wartość w populacji aktualnie leczonych	Wartość w populacji docelowej
PegIFNα 2a	78,29 mln zł	70,10 mln zł
PegIFNα 2b	21,05 mln zł	18,85 mln zł
IFNα2a	0,23 mln zł	0,20 mln zł
IFNα2b	0,18 mln zł	0,16 mln zł
IFN naturalny	1,30 mln zł	1,16 mln zł
TVR	66,56 mln zł	66,56 mln zł
BOC	30,82 mln zł	30,82 mln zł
RBV	0,01 mln zł	0,01 mln zł
Razem	198,43 mln zł	187,87 mln zł

1.5. Interwencja oceniana

Viekirax[®] (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Szczegółowe wskazania rejestracyjne obejmują dorosłych z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio trójlekową terapią przeciwwirusową oraz pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HBV. [10]

Viekirax[®] może być stosowany w następujących schematach:

- **3D+RBV** - Viekirax[®] (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + Exviera[®] (dazabuwir 500 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby i u pacjentów z genotypem 1a (w przypadku genotypu 1a z marskością wątroby przez 24 tyg.),
- **3D** - Viekirax[®] (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + Exviera[®] (dazabuwir 500 mg) stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b bez marskości wątroby
- **2D+RBV** - Viekirax[®] (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 4 (w przypadku wystąpienia marskości wątroby terapię stosuje się przez 24 tyg.). [10]

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax[®] oraz preparatu Exviera[®] zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

Pierwsze pozwolenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej produkty Viekirax[®] oraz Exviera[®] uzyskały dnia 15 stycznia 2015 roku [10, 11]. Aktualnie oba produkty nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.

Na terenie USA dostępny jest preparat Viekira Pak® (zawierający ombitaswir + parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir), który uzyskał dopuszczenie do obrotu dnia 19 grudnia 2014 roku [33].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [8].

1.6. Interwencje opcjonalne

1.6.1. Interferon pegylowany α

PegIFN α 2a (Pegasys®)

PegIFN α 2a (Pegasys®) jest wskazany do stosowania w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C wcześniej nieleczonych i ze stwierdzonym HCV RNA. Dodatkowo lek ten stosowany jest u pacjentów z przewlekłym WZW B. Szczegółowy opis wskazań rejestracyjnych dostępny jest w charakterystyce produktu leczniczego [15].

U pacjentów wcześniej nieleczonych PegIFN α 2a jest zalecany w dawce 180 μ g raz w tygodniu podawanej w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda w skojarzeniu z doustnie przyjmowaną RBV. Czas leczenia skojarzonego z RBV u pacjentów przewlekłe chorych na WZW C zależy od genotypu wirusa. Zaleca się, aby pacjenci z genotypem 1 (GT1 HCV), którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA (niezależnie od wartości wirerii) przed leczeniem, byli leczeni przez 48 tyg. 24-tygodniowe leczenie może być rozważone u pacjentów zakażonych: GT1 HCV z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\,000$ j.m./ml) lub GT4 HCV, którzy w 4. i 24. tygodniu leczenia mają niewykrywalny HCV RNA. Należy jednak pamiętać, że leczenie trwające 24 tyg. może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby, niż leczenie trwające 48 tyg. Przed podjęciem decyzji o czasie leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień zwłóknienia wątroby. U pacjentów zakażonych GT1 HCV z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($> 800\,000$ j.m./ml), u których w 4. i 24. tyg. leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny, można rozważyć skrócenie czasu leczenia, mając na względzie, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

U pacjentów wcześniej leczonych zalecaną dawką PegIFN α 2a w skojarzeniu z RBV jest 180 μ g raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecany całkowity czas terapii to 48 tyg. Pacjenci, u których wykryto wirus w 12. tyg., powinni zakończyć leczenie. U pacjentów zakażonych GT1 HCV nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone PegIFN α 2a i RBV zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tyg.

Produkt leczniczy Pegasys® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 20 czerwca 2002 r. Ostatniego przedłużenia

pozwolenia dokonano 20 czerwca 2007 r. [15] Aktualnie produkt leczniczy Pegasys® jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [31].

PegIFNα2b (PegIntron®, ViraferonPeg®)

PegIFNα2b jest wskazany:

- w skojarzeniu z RBV i BOC (terapia trójlekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego GT1 HCV, u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby,
- w skojarzeniu z RBV (terapia dwulekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych wcześniej nieleczonych, w tym pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone IFNα (pegylowanym lub niepegylowanym) z RBV lub leczenie IFNα w monoterapii,
- w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji RBV lub przeciwwskazań do jej stosowania. [16, 17]

Ponadto, PegIFNα2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat i młodzieży chorych na przewlekłe WZW C wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [16, 17]

Zalecane jest podskórne podawanie PegIFNα2b raz w tygodniu. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. W skojarzeniu z RBV, zalecane jest podawanie PegIFNα-2b w dawce 1,5 µg/kg mc./tydzień przez okres od 12 do 48 tyg., w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. [16, 17]

Schemat dawkowania PegIFNα2b u dorosłych w terapii skojarzonej z RBV przedstawiono poniżej (Tabela 4). [16, 17]

Tabela 4.
Schemat dawkowania PegIFNα 2b w terapii skojarzonej z RBV

Leczenie skojarzone PegIFNα2b+RBV		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNα2b (µg)	Dawka dobową RBV (mg)
<40	50	
40–50	80	800
51–64	80	

Leczenie skojarzone PegIFNα2b+RBV		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNα2b (μg)	Dawka dobową RBV (mg)
65–75	100	1000
76–80	120	
81–85	120	1200
86–105	150	
>105	150	1400

a) dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta

W przypadku dorosłych stosowana dawka PegIFNα2b w monoterapii powinna wynosić 0,5 lub 1 μg/kg mc./tydzień. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe). [16, 17]

Produkt leczniczy PegIntron® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 25 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25 maja 2010 r. [16] Produkt leczniczy ViraferonPeg® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 29 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 29 maja 2010 r. [17] Aktualnie produkt leczniczy PegIntron® jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [31]. Produkt leczniczy ViraferonPeg® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

1.6.2. Rybawiryna (Copegus®, Rebetol®, Moderiba®)

RBV jest wskazana w leczeniu przewlekłego WZW C, jako część schematu leczenia skojarzonego z PegIFNα-2a [34] lub PegIFNα-2b [35] (dorośli, dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież). Nie wolno stosować RBV w monoterapii. [34, 35]

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny.

Tabela 5.
Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFNα 2a [34]

Genotyp	Okres leczenia	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg
GT1 z niską wiremią ^a i RVR ^b GT4 z RVR ^b	24 tyg. lub 48 tyg.	<75 kg m.c.= 1000 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)
GT1 z wysoką wiremią ^a i RVR ^b GT1 lub 4 bez RVR ^b	48 tyg.	≥75 kg m.c.= 1200 mg	6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)

Genotyp	Okres leczenia	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg
Pacjenci wcześniej leczeni			
Niezależnie od genotypu	48 tyg. ^c	<75 kg m.c.= 1000 mg	Bd
		≥75 kg m.c.= 1200 mg	
Pacjenci z koinfekcją HIV			
GT1	48 tyg. ^d	<75 kg m.c.= 1000 mg	5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)
		≥75 kg m.c.= 1200 mg	6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)
inny niż GT1		800 mg	Bd

a) niską wiremię definiowano jako ≤800 000 j.m./ml, wysoką jako >800 000 j.m./ml

b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4 i 24 tyg. leczenia

c) leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirus w 12. tygodniu, u pacjentów zakażonych GT1 HCV, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie PegIFN i RBV zaleca się, aby ca kowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie

d) brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

Tabela 6.
Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFNα 2b [35]

Masa ciała pacjenta (kg)	Dobowa dawka RBV	Liczba tabletek 200 mg
<65	800 mg	4 (2 rano, 2 wieczorem)
65–80	1000 mg	5 (2 rano, 3 wieczorem)
81–105	1200 mg	6 (3 rano, 3 wieczorem)
>105	1400 mg	7 (3 rano, 4 wieczorem)

Tabela 7.
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba w leczeniu skojarzonym z PegIFNα2a [36]

Genotyp	Dobowa dawka RBV	OI	Liczba tabletek po 200, 400 lub 600 mg
GT1 z niską wiremią ^a i RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	24 lub 48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 z wysoką wiremią ^a i RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT4 z RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	24 lub 48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 lub 4 bez RVR ^b	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
Pacjenci wcześniej leczeni			
GT1 lub 4	<75 kg = 1000 mg	48 ^e tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
GT1 (brak odpowiedzi na PegIFNα2a + RBV)	<75 kg = 1000 mg	72 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)

Genotyp	Dobowa dawka RBV	OI	Liczba tabletek po 200, 400 lub 600 mg
Pacjenci z koinfekcją HIV			
GT1	<75 kg = 1000 mg	48 tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg (1 wieczorem)
	≥75 kg = 1200 mg		2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)
inny niż GT1	800 mg	48 ^d tyg.	2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem) + 1 x 200 mg

- a) niską wiremę definiowano jako ≤800 000 j.m./ml, wysoką jako >800 000 j.m./ml.
 b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4. i 24. tyg. leczenia.
 c) leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu.
 d) brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

Tabela 8.
Zalecane schematy dawkowanie RBV w skojarzeniu z BOC [18, 35]

Poziom RNA wirusa		Okres leczenia	Schemat leczenia
W 8 tyg.	w 24tyg.		
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
niewykrywalny	niewykrywalny	28	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα 2b+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα 2b+RBV+BOC do 28 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny	48 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα 2b+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα 2b+RBV+BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα 2b+RBV do 48 tyg.
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia			
niewykrywalny	niewykrywalny	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα 2b+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα 2b+RBV+BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα 2b+RBV do 48 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny		
Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie			
-	-	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα 2b+RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα 2b+RBV+BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia: • PegIFNα 2b+RBV+BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFNα 2b+RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie

Produkt leczniczy Copegus® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Polska Sp. z o.o. 13 grudnia 2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 października 2007 r. [34]

Produkt leczniczy RebetoI® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 7 maja 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 7 maja 2009 r. [35]

Produkt leczniczy Vilarib® pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał 19 stycznia 2011 r. Na podstawie decyzji z dnia 10 kwietnia 2014 r. dokonano zmiany podmiotu odpowiedzialnego na AbbVie Polska Sp. z o.o., natomiast 7 maja 2014 r. dokonano zmiany nazwy produktu leczniczego na Moderiba®. [36, 37]

Aktualnie produkty lecznicze Copegus® i Rebetol® są dostępne w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [31]. Produkt Moderiba® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

1.6.3. Boceprewir (Victrelis®)

BOC jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV, u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Nie jest zalecane stosowanie boceprewiru w monoterapii. [18]

Zaleca się podawanie BOC w dawce 800 mg, doustnie, trzy razy na dobę z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską, w przypadku przyjmowania BOC bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej). Maksymalna dawka dobową wynosi 2400 mg. Schemat leczenia i czas terapii zależą od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 9).

Terapię należy przerwać, jeśli:

- w 8. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 IU/ml,
- w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 IU/ml,
- w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [18]

Tabela 9.
Zalecane schematy dawkowanie BOC

Poziom RNA wirusa		Okres leczenia	Schemat leczenia
w 8 tyg.	w 24 tyg.		
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
niewykrywalny	niewykrywalny	28	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα+RBV+BOC do 28 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny	48 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα+RBV+BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα+RBV do 48 tyg.
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia			
niewykrywalny	niewykrywalny	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV przez 4 tyg., następnie • PegIFNα+RBV+BOC do 36 tyg., następnie • PegIFNα+RBV do 48 tyg.
wykrywalny	niewykrywalny		
Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie			
–	–	48	<ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα+RBV+BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV+BOC przez 32 tygodnie, a następnie PegIFNα+RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie

Produkt leczniczy Victrelis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Ltd 18 lipca 2011 r. [18] Aktualnie produkt leczniczy Victrelis® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [31].

1.6.4. Telaprewir (Incivo®)

TVR, w skojarzeniu z PegIFN α i RBV, jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem GT1 HCV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni IFN α (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. [14]

TVR należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z RBV oraz PegIFN α 2a lub 2b.

Zalecane jest podawanie TVR w dawce 1125 mg (tj. trzy tabletki po 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, doustnie razem z jedzeniem. TVR może być również przyjmowany w dawce 750 mg (dwie tabletki po 375 mg) co 8 godzin, doustnie razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 2250 mg (6 tabletek). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 10). [14]

U pacjentów z RNA HCV >1000 j.m./ml w tyg. 4. lub tyg. 12, niezależnie od powodzenia wcześniejszego leczenia, zalecane jest przerwanie leczenia, ze względu na małe prawdopodobieństwo nastąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dodatkowo:

- u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. – jeśli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie,
- u pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie PegIFN α i RBV, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu. [14]

Tabela 10.
Zalecane schematy dawkowania TVR

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Schemat leczenia
	w 4. tyg.	w 12. tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Po niepowodzeniu terapii	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

Produkt leczniczy Incivo[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International NV 19 września 2011 r. [14] Aktualnie produkt leczniczy Incivo[®] jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [31].

1.7. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja terapii 3D \pm RBV (2D+RBV) w ramach programu lekowego w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2016 roku. Wybór dłuższego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką problemu zdrowotnego oraz faktem, iż znaczna część kosztów związana z leczeniem generowana jest w dłuższym okresie czasu.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii bezinterferonowej (scenariusz prognozowany). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika. Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, ze względu na fakt, że w przypadku kosztów związanych z leczeniem poszczególnych stanów zdrowia oraz leczenia działań niepożądanych dochodzi do

współpłacenia pacjentów za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki przeciwwirusowe są wspólne z obu perspektyw.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem. Tak zdefiniowana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w ramach projektu programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową.

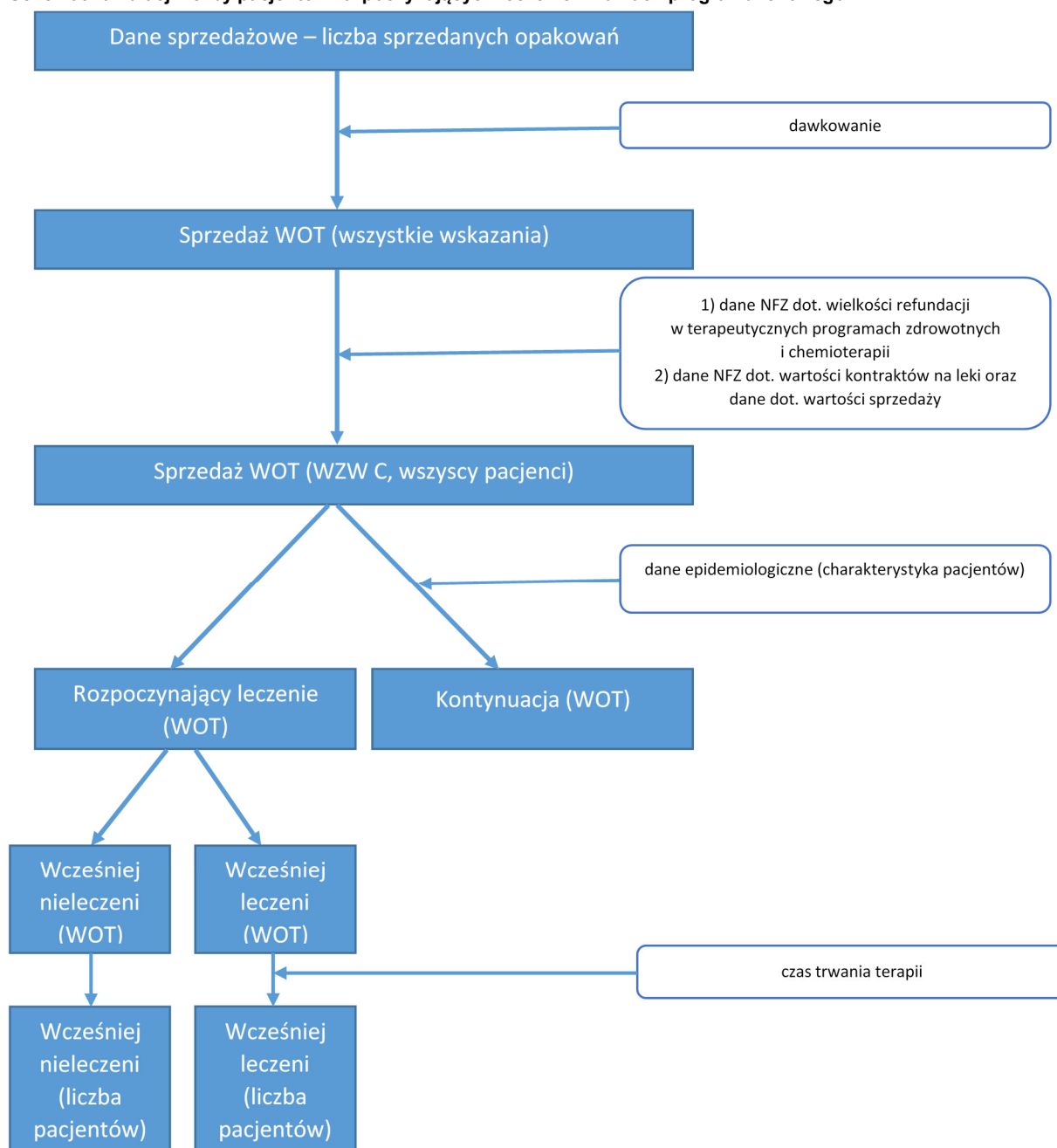
W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe, dotyczące liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków. Uwzględniono dane dotyczące sprzedaży od roku 2008 (jedynie dla PegIFN α za lata 2008–2010 wykorzystano dane NFZ). Wykorzystując dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków, w kolejnym kroku obliczono liczbę tygodni terapii (WOT, ang. *weeks of treatment*) dla poszczególnych leków, a następnie na podstawie danych publikowanych przez NFZ wydzielono liczbę WOT przypadającą na terapię WZW C. Następnie uwzględniając dane o średnim czasie trwania terapii oraz określając charakterystykę osób z WZW C, wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w kolejnych latach, począwszy od roku 2008. Pacjentów tych podzielono na wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych, czyli takich, którzy otrzymują ponowne leczenie ze względu na brak odpowiedzi w czasie poprzedniej terapii lub ze względu na nawrót choroby.

Uproszczony schemat kalkulacji liczby pacjentów włączonych do programu lekowego w latach 2008–2014 przedstawiono na poniższym diagramie. Kalkulację wg opisanej metodyki przeprowadzono osobno dla każdego leku oraz osobno dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych.

Na podstawie wyznaczonej łącznej liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) rozpoczynających leczenie w latach 2008–2012 (2008–2014 w przypadku pozostałych IFN) obliczono prognozowaną liczbę chorych w tak zdefiniowanej grupie na kolejne lata. W prognozie nie uwzględniono danych z dwóch ostatnich lat, ponieważ po rozpoczęciu finansowania terapii trójlekowej objęła ona najprawdopodobniej w większości pacjentów wcześniej leczonych, zwiększając jednocześnie odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych w terapii dwulekowej. Ze względu na ograniczone dane w tym zakresie uznano, że uwzględnienie w prognozie danych z lat 2013–2014 może wpłynąć na wzrost niepewności co do uzyskanych wyników, za wyjątkiem prognozy liczby osób leczonych IFN naturalnym lub rekombinowanym.

Analogiczne kalkulacje przeprowadzono w celu wyznaczenia liczebności pacjentów wcześniej leczonych, rozpoczynających kolejną linię terapii. Dodatkowo, dla chorych z genotypem 1, uwzględniono wyznaczoną liczbę pacjentów z roku 2014.

Rysunek 1.
Schemat kalkulacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego



W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego, włączani są do terapii równomiernie na początku każdego kwartału danego roku. Po zakończeniu pełnego cyklu leczenia uwzględniającą czas 24 tygodniowego oczekiwania na odpowiedź SVR sprawdzane jest, czy prowadzona terapia zakończyła się sukcesem, zdefiniowanym jako uzyskanie SVR 24 (definiowanej jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 24

tygodniach od zakończenia terapii). W analizie BIA przyjęto 24-tygodniowy czas oczekiwania na odpowiedź SVR, ze względu na zapisy obowiązującego (projektu) programu lekowego mówiące o wykonaniu ostatecznego oznaczenia wskaźnika PCR RNA (HCV RNA) po takim czasie od zakończenia terapii.

W celu wyznaczenia udziałów poszczególnych leków uwzględnionych w analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni są najbardziej efektywną terapią spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Oznacza to, że w pierwszej kolejności pacjenci stosować będą terapię 2D/3D±RBV. Jeżeli to nie będzie możliwe, pacjenci stosować będą terapię trójlekową (TVR lub BOC), a jeżeli to nie będzie możliwe, terapię dwulekową IFN+RBV. W kolejnych akapitach opisano szczegółowe założenia odnośnie udziałów leków w scenariuszu aktualnym i prognozowanym, które wynikają z przyjętego założenia podstawowego (stosowanie najbardziej efektywnej terapii).

W scenariuszu aktualnym terapią stosowaną w grupie osób wcześniej nieleczonych jest terapia trójlekowa z TVR lub BOC, o ile pacjent spełnia kryteria włączenia do tej terapii określone w obowiązującym programie lekowym (genotyp 1, stopień włóknienia ≥ 2 , polimorfizm 28B T/T). W przeciwnym razie stosowana jest terapia dwulekowa PegIFN α +RBV. Dodatkowo, w przypadku niemożności zastosowania PegIFN stosowane są interferony rekombinowane lub naturalne, jednak w praktyce dotyczy to niewielkiej grupy osób (około 2% sprzedaży). W związku z tym w analizie grupa pacjentów, która leczona jest innymi interferonami niż pegylowane, modelowana jest niezależnie (z uwzględnieniem dawkowania i efektywności odpowiednich dla innych interferonów). W przypadku terapii kolejnej linii przyjęto stosowanie terapii trójlekowej (BOC lub TVR) zgodnie z założeniem o stosowaniu terapii najbardziej efektywnej spośród możliwych. Dodatkowo wyznaczono liczbę pacjentów leczonych za pomocą innych interferonów.

W scenariuszu prognozowanym terapią z wyboru będzie 3D±RBV/2D+RBV, jako najbardziej skuteczną. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo uwzględniono, że leczeniem zostaną objęci chorzy, którzy w scenariuszu aktualnym nie otrzymywali leczenia ze względu na przeciwwskazania do terapii interferonowej bądź bez opcji terapeutycznej po zakończeniu wcześniejszych terapii.

W analizie założono, że pacjenci niekwalifikujący się do leczenia w nowym programie lekowym (m.in. pacjenci z genotypami 2 lub 3) leczeni będą według obecnie obowiązujących zasad. Należy podkreślić, że pacjenci niekwalifikujący się do terapii w nowym programie lekowym nie wchodzi w skład populacji docelowej, więc nie zostali uwzględnieni w obliczeniach niniejszej analizy.

W analizie przyjęto, że u pacjenta, który uzyskał odpowiedź SVR, nie nastąpi nawrót choroby. Założono również brak występowania u tych pacjentów progresji choroby, zdefiniowanej jako zwiększenie poziomu włóknienia wątroby w skali Scheuera.

Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie polskich badań obserwacyjnych i epidemiologicznych [38–50]. [REDACTED]. Dane dotyczące efektywności oraz czasów trwania terapii pochodzą z przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej [52]. W analizie zgodnie z definicją populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów bez zwłóknienia wątroby (F0) (za wyjątkiem chorych z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem oraz pacjentów, którzy aktualnie są włączeni do programu lekowego pomimo braku zwłóknienia wątroby), zaś efektywność interwencji oszacowana została przy uwzględnieniu również tej grupy pacjentów (zgodnie z wynikami badań klinicznych, w których nie wyodrębniono efektywności interwencji w grupie pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F1). Uwzględnienie efektywności leków w grupie pacjentów ze zwłóknieniem wątroby F0 nie powinno prowadzić do zawyżenia wyników dla interwencji ocenianej – efektywność terapii przeciwwirusowych w grupie pacjentów F0–F1 jest porównywalna z efektywnością w grupie pacjentów z F2–F3, w związku z tym prawdopodobnie efektywność w grupie pacjentów z F0 jest także porównywalna z efektywnością w grupie F1.

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (3D, 2D, TVR, BOC, IFN),
- diagnostyka i monitorowanie terapii,
- działania niepożądane,
- pozostałe kategorie kosztowe (leczenie pacjentów w poszczególnych stanach zwłóknienia wątroby).

Przyjęcie takich kategorii kosztowych pozwala na pełniejsze pokazanie wpływu rozpoczęcia refundacji terapii 3D±RBV (2D+RBV) na wydatki ponoszone przez płatnika. Poza kosztami leków, które w przypadku nowej terapii będą mieć istotny wpływ na poziom wydatków inkrementalnych w krótkim okresie, uwzględnia się także zmianę w wydatkach płatnika wynikającą ze wzrostu/spadku liczby pacjentów wyleczonych. Koszt monitorowania stanu pacjenta po uzyskaniu odpowiedzi SVR jest znacznie niższy niż koszt monitorowania stanu zdrowia chorych bez odpowiedzi na leczenie z postępującym zwłóknieniem wątroby.

W analizie BIA koszt całej terapii przeciwwirusowej (o ile nie wykracza poza horyzont czasowy analizy) naliczany jest w momencie rozpoczęcia przez pacjenta leczenia. Oznacza to, że nawet jeśli terapia pacjenta trwa dłużej niż jeden kwartał, koszty naliczone zostaną w pierwszym kwartale leczenia. W przypadku gdy terapia wykracza poza horyzont czasowy analizy, naliczone będą koszty terapii tylko dla kwartałów mieszczących się w tym horyzoncie. Opisane powyżej naliczanie prowadzi do przesunięcia w czasie kosztu związanego z terapią, nie wpływa jednak na łączne koszty w analizowanym horyzoncie czasowym. Podobne przesunięcie zastosowano w przypadku naliczania kosztów związanych z leczeniem pacjentów w poszczególnych stanach zwłóknienia wątroby.

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

Tabela 11.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych rozpoczynająca leczenie w ramach programu lekowego	Dane sprzedażowe, dane dot. efektywności i czasu trwania terapii, badania epidemiologiczne i obserwacyjne	[38–49, 51–53]
	Liczba pacjentów wcześniej leczonych rozpoczynających ponowne leczenie w ramach programu lekowego		
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu aktualnym	Założono stosowanie interwencji o możliwie najwyższej efektywności w danej grupie.	x
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu prognozowanym		
Koszty	Koszty leków	Zamawiający, wykaz leków refundowanych.	[31]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Analiza ekonomiczna, Zarządzenie Nr 2/2015/DGL	[52, 54]
	Koszty leczenia działań niepożądanych		
	Pozostałe kategorie		
Efektywność terapii	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR	Analiza ekonomiczna	[52]
	Średni czas trwania terapii		

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy, jako pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na 5 kolejnych lat analizy. W tym celu wykorzystano dostępne dane sprzedażowe [REDAKTOWANE], dane z badań określających charakterystykę chorych z WZW C w Polsce, dane dotyczące efektywności poszczególnych terapii oraz czasów trwania leczenia.
3. W oparciu o założenie o wyborze najkorzystniejszej interwencji spośród dostępnych określono rozpowszechnienie poszczególnych interwencji w scenariuszu aktualnym. Na tej podstawie wyznaczono liczbę osób rozpoczynających leczenie poszczególnymi interwencjami (w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych). Wyznaczono także liczbę osób aktualnie nieleczonych, którzy w scenariuszu prognozowanym będą mogli rozpocząć terapię bezinterferonową.
4. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie terapią 3D±RBV (2D+RBV) w scenariuszu prognozowanym w grupie osób wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych. Uwzględniono także rozpoczęcie leczenia przez pacjentów nieleczonych w scenariuszu aktualnym.
5. Określono schematy leczenia poszczególnymi interwencjami (czas trwania terapii), koszty terapii, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zwłóknienia wątroby.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania terapii 3D±RBV (2D+RBV) ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii 3D±RBV (2D+RBV) ze środków publicznych.

8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do E). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [55], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Przedstawiono również wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania terapii 3D±RBV (2D+RBV) oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Do współpłacenia nie dochodzi również w przypadku diagnostyki i monitorowania terapii. Pacjenci ponoszą wraz z płatnikiem publicznym dodatkowe koszty związane z leczeniem działań niepożądanych i dodatkowym leczeniem wynikającym ze zwłóknienia wątroby. W związku z tym zasadne jest przedstawienie wyników z obu perspektyw.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia 3D±RBV (2D+RBV) będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia

2016 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [56] 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.

W analizie wybrano horyzont 5-letni ze względu na to, iż stan równowagi najprawdopodobniej ustali się w dłuższym okresie czasu. Wynika to m.in. z tego, że wprowadzenie nowej terapii spowoduje zmianę liczebności populacji docelowej (szczegóły przedstawiono w kolejnym rozdziale). Dodatkowo konieczne jest rozważenie wpływu aspektów klinicznych na wydatki płatnika a to wymaga, biorąc pod uwagę specyfikę problemu zdrowotnego, przyjęcia dłuższego horyzontu czasowego. Rozpoczęcie finansowania nowej terapii o lepszej skuteczności od dotychczas stosowanych pozwoli na zmniejszenie całkowitych wydatków w długim okresie czasu. Koszt postępowania z pacjentami z WZW C (dodatkowe monitorowanie, dodatkowe leczenie wynikające z przebywania w danym stanie zwłóknienia wątroby), którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie jest znacznie wyższy, niż koszt postępowania z osobami wyleczonymi. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane o efektywności nowej terapii w grupie chorych wcześniej nieleczonych, w długim okresie będzie zmniejszać się liczba osób wymagających kolejnych linii terapii.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem. Ograniczenia związane z szacowaniem liczebności populacji docelowej (na podstawie aktualnego zużycia leków w programie leczenia WZW C) szczegółowo opisano w rozdziale 1.3.

Populację docelową wyznaczono jako sumę pacjentów z następujących grup:

- pacjenci nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni) rozpoczynający terapię w kolejnych latach analizy,
- pacjenci rozpoczynający leczenie po niepowodzeniu wcześniejszych terapii,
- pacjenci oczekujący na terapię (w scenariuszu aktualnym nieleczeni ze względu na przeciwwskazania do stosowania interferonów bądź wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych).

Prognozowaną liczbę pacjentów w uwzględnionym w analizie pięcioletnim horyzoncie czasowym wyznaczono w odniesieniu do lat 2016–2020.

W celu określenia liczebności populacji docelowej rozważono dwa podejścia: epidemiologiczne oraz sprzedażowe. W pierwszym z nich wykorzystano dane głównie z polskich badań epidemiologicznych, dodatkowo wykorzystano dostępne opinie specjalistów z zakresu leczenia WZW C. W drugim liczbę leczonych pacjentów w Polsce z WZW C oszacowano kompilując dostępne dane sprzedażowe wraz z danymi dotyczącymi efektywności i czasu trwania terapii. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowy sposób kalkulacji liczebności populacji docelowej z wykorzystaniem obu podejść znajduje się w aneksie (rozd. 12.4.2). Warto zaznaczyć, że wyznaczona liczba pacjentów rozpoczynających obecnie leczenie w ramach programu lekowego oszacowana przy zastosowaniu obu podejść jest zbliżona. Finalnie ze względu na lepszą jakość danych oraz możliwość przeprowadzenia prognoz na kolejne lata, w ostatecznym procesie kalkulacji liczebności populacji docelowej wykorzystano dane sprzedażowe [REDACTED]. Dodatkowo warto podkreślić, że dane [REDACTED] prowadzą do uzyskania większej liczby pacjentów leczonych (a zatem do uwzględnienia ewentualnie większego wpływu na budżet płatnika).

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności, na podstawie danych sprzedażowych, wielkości poszczególnych opakowań oraz dawkowania poszczególnych substancji wyznaczono liczbę tygodni terapii (WOT) przypadających na analizowane substancje. Wyznaczone w ten sposób wielkości dotyczyły wszystkich wskazań (interferony mogą być stosowane w leczeniu WZW typu B i C oraz w chemioterapii). W związku z tym w kolejnym kroku wydzielono liczbę WOT przypadającą tylko na terapię WZW C. W tym celu na podstawie danych NFZ dotyczących wartości refundacji interferonów w roku 2011 oraz w pierwszej połowie roku 2012 wyznaczono odsetek IFN stosowanych we wskazaniu WZW. Następnie na podstawie danych NFZ dotyczących wartości refundacji w latach 2012–2013 oraz kwot kontraktów na leki stosowane w programach lekowych (WZW B i WZW C) wyznaczono odsetek IFN stosowanych tylko w WZW C.

W analizie założono, że pacjenci mogą rozpocząć terapię na początku każdego kwartału, w związku z powyższym liczbę WOT poszczególnych substancji wyrażono jako wartości kwartalne. Na podstawie czasu trwania terapii (uwzględniając podział pacjentów na nowo zdiagnozowanych rozpoczynających i kontynuujących leczenie oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia rozpoczynających i kontynuujących terapię) wyznaczono liczbę pacjentów stosujących poszczególne substancje w kolejnych kwartałach, a następnie zsumowano otrzymane wartości tak, aby wyrażały liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w pełnych latach.

Prognozowaną liczbę pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) z populacji docelowej przyjęto na podstawie wyznaczonej liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie PegIFN w latach 2008–2012 – liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie PegIFN w kolejnych latach w analizowanym okresie jest zbliżona, z niewielką tendencją spadkową. Najprawdopodobniej liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie jest w miarę stała, natomiast – jak wskazują dane sprzedażowe – wprowadzenie nowych leków (TVR/BOC) spowodowało gwałtowny spadek liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych

rozpoczynających leczenie. Nie zidentyfikowano przyczyn powyższej zmiany, w związku z czym w analizie nie uwzględniono danych z lat 2013–2014. Dodatkowo, w przypadku niemożności zastosowania PegIFN stosowane są interferony rekombinowane lub naturalne. W praktyce dotyczy to niewielkiej grupy osób (na podstawie danych sprzedażowych otrzymano, że udział innych interferonów stanowi około 2% całkowitej sprzedaży). W związku z powyższym w analizie wyznaczono dodatkowo średnią liczbę pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających terapię innymi IFN (naturalny, rekombinowany) w latach 2008–2014. Otrzymane wartości – stabilne w całym analizowanym okresie – wskazują na brak wpływu finansowania terapii trójlekowych na liczebność chorych stosujących inne IFN w latach 2013–2014. W analizie liczbę nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w analizowanym horyzoncie czasowym wyznaczono jako średnią liczbę osób rozpoczynających terapię PegIFN z wartości w latach 2008–2012 oraz pozostałymi IFN z wartości w latach 2008–2014.

W celu zbadania wpływu przyjętej wielkości liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających terapię na wyniki analizy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że liczba osób nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w analizowanym horyzoncie czasowym jest równa możliwie najmniejszej (wariant A1) / największej (wariant A2) liczbie nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię PegIFN oraz innymi IFN.

Uwzględniając dane dotyczące charakterystyki pacjentów z WZW C wydzielono pacjentów z genotypami 1 lub 4, uzyskując liczebność nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię z populacji docelowej. Liczba pacjentów z tej grupy jest taka sama w każdym roku analizy. Wartości przyjęte w obliczeniach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12.
Roczna liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)
Genotyp 1	2075	1957	2196
Genotyp 4	138	130	146
Razem	2213	2087	2342

Prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wyznaczono w oparciu o oszacowaną liczebność pacjentów z tej grupy w latach 2008–2014. W roku 2013 rozpoczęto finansowanie nowych leków (TVR oraz BOC), co miało wpływ na liczbę pacjentów leczonych w tym roku poszczególnymi terapiami, nie wiadomo jednak, w jaki sposób wprowadzenie nowych terapii wpłynęło na rozpowszechnienie pozostałych interwencji w tej grupie chorych. W związku z tym w analizie nie wykorzystano danych z roku 2013. W roku 2014, na co wskazują przeprowadzone obliczenia, terapią trójlekową zostali objęci wszyscy chorzy z genotypem 1 z analizowanej grupy, więc dane te wykorzystano w obliczeniach.

Liczbę pacjentów z genotypem 1 rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w pierwszym roku refundacji wyznaczono jako średnią z wartości w latach 2008–2012 i 2014, przy czym dla lat 2008–2012 uwzględniono liczbę pacjentów leczonych PegIFN, natomiast z roku 2014 uwzględniono liczbę pacjentów leczonych TVR/BOC. W przypadku wyznaczania liczby pacjentów z genotypem 4 rozpoczynających leczenie w kolejnej linii terapii wykorzystano jedynie dane z lat 2008–2012 (TVR i BOC nie są stosowane u pacjentów z genotypem 4, więc dane z roku 2014 określające liczbę pacjentów leczonych tymi preparatami dotyczy tylko pacjentów z genotypem 1). W obliczeniach uwzględniono także pacjentów, którzy w latach 2008–2014 byli leczeni pozostałymi IFN (naturalny, rekombinowane), postępując z nimi analogicznie, jak w grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w pierwszym roku refundacji jest równa możliwie najmniejszej (scenariusz minimalny, wariant A1) / największej (scenariusz maksymalny, wariant A2) liczbie pacjentów rozpoczynających terapię. Uwzględniając dane dotyczące charakterystyki pacjentów z WZW C wydzielono pacjentów z genotypami 1 lub 4 uzyskując liczebność pacjentów rozpoczynających terapię po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w populacji docelowej.

W scenariuszu aktualnym założono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w analizowanym horyzoncie czasowym jest stała. W scenariuszu prognozowanym, gdzie w pierwszej linii dostępna będzie terapia o znacznie wyższej skuteczności (■ ■ ■ ■ ■) niż finansowane obecnie, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii będzie zapewne niższa, niż w scenariuszu aktualnym. W związku z tym w scenariuszu prognozowanym analizy przyjęto, że liczba pacjentów z omawianej grupy będzie maleć w kolejnych latach. Założono także, że po drugim roku od rozpoczęcia finansowania 3D±RBV/2D+RBV odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie ustabilizuje się na określonym poziomie. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo obliczenia przy założeniu, że stabilizacja odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnej linii nastąpi po roku (wariant B1) oraz po trzech latach (wariant B2) od momentu rozpoczęcia finansowania 3D±RBV/2D+RBV (szczegółowy opis wyznaczenia liczby pacjentów w kolejnych liniach leczenia znajduje się w aneksie, rozdz. 12.4.2.4).

Tabela 13.
Roczna liczba pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020

Rok	Genotyp	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)	Analiza wrażliwości (wariant B1)	Analiza wrażliwości (wariant B2)
Scenariusz aktualny						
2016–2020	Genotyp 1	939	821	1278	939	939
	Genotyp 4	58	55	62	58	58

Rok	Genotyp	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)	Analiza wrażliwości (wariant B1)	Analiza wrażliwości (wariant B2)
Scenariusz prognozowany						
2016	Genotyp 1	■	■	■	■	■
2017		■	■	■	■	■
2018		■	■	■	■	■
2019		■	■	■	■	■
2020		■	■	■	■	■
2016		Genotyp 4	■	■	■	■
2017	■		■	■	■	■
2018	■		■	■	■	■
2019	■		■	■	■	■
2020	■		■	■	■	■

Wprowadzenie nowej terapii w praktyce klinicznej może umożliwić rozpoczęcie leczenia dla chorych, dla których obecnie nie ma dostępnej żadnej terapii z powodu przeciwwskazań do terapii interferonowej, bądź z powodu wyczerpania dotychczasowej ścieżki leczenia. Liczbę takich pacjentów wyznaczono w oparciu o widoczny na podstawie przeprowadzonych obliczeń wzrost liczby pacjentów leczonych po wprowadzeniu terapii trójlekowej. Założono, że wszyscy pacjenci z tej grupy zostaną włączeni do terapii w pierwszym roku analizy. Szczegółowy sposób oszacowania tej grupy chorych znajduje się w aneksie (rozdz. 12.4.2.6). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu 10% zmienności wartości tego parametru.

Tabela 14.
Liczba pacjentów oczekujących na leczenie w latach 2016–2020

Rok	Genotyp	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)
2016–2020 ^a	Genotyp 1	■	■	■
	Genotyp 4	■	■	■

a) pacjenci w scenariuszu aktualnym nie są leczeni. W scenariuszu prognozowanym wszyscy rozpoczynają leczenie w pierwszym roku analizy

Podsumowanie liczby pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających terapię przeciwwirusową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Liczebność populacji docelowej w latach 2016–2020 – analiza podstawowa

Rok	Scenariusz aktualny			Scenariusz prognozowany		
	Nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	Wcześniej leczeni (kontynuujący po niepowodzeniu)	Oczekujący na leczenie	+	-	-
Genotyp 1						
2016	2075	939		■	■	■
2017	2075	939		■	■	■
2018	2075	939	356	■	■	■
2019	2075	939		■	■	■
2020	2075	939		■	■	■
Razem	10375	4693	356	■	■	■
Genotyp 4						
2016	138	58		■	■	■
2017	138	58		■	■	■
2018	138	58	54	■	■	■
2019	138	58		■	■	■
2020	138	58		■	■	■
Razem	691	291	54	■	■	■

Szczegółowy opis obliczeń przeprowadzonych w ramach szacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w aneksie (rozdział 12.4).

2.6. Rozpowszechnienie terapii przeciwwirusowych

Przewlekłe WZW C związane jest z możliwością wystąpienia poważnych powikłań choroby, takich jak wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, może nawet prowadzić do konieczności przeprowadzenia transplantacji wątroby. Celem leczenia pacjentów jest wyeliminowanie wirusa z organizmu i zapobieganie wyżej wymienionym powikłaniom. Prowadzona terapia powinna być jak najbezpieczniejsza i najskuteczniejsza. Wybór terapii, która jest najskuteczniejsza, rekomendowana jest w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia WZW C (AASLD 2014 [19] i EASL 2014 [20]). W analizie przyjęto, że pacjent leczony jest najskuteczniejszą z dostępnych dla niego terapii. Uwzględnione dane dotyczące efektywności interwencji zastosowano dla poszczególnych schematów terapeutycznych: terapia dwulekowa (IFN+RBV), terapia trójlekowa (IFN+RBV+TVR/BOC), terapia bezinterferonowa (3D±RBV/2D+RBV). Nie różnicowano efektywności interwencji w poszczególnych grupach wymienionych powyżej.

2.6.1. Scenariusz aktualny

Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce dostępne są następujące schematy leczenia:

- terapia dwulekowa (PegIFN+RBV, w nielicznych przypadkach monoterapia PegIFN) oraz
- terapia trójlekowa (PegIFN+RBV+TVR lub PegIFN+RBV+BOC).

W przypadku niemożności zastosowania PegIFN dostępne są IFN rekombinowane i naturalne.

Wybór terapii zależy od kilku czynników. Pacjenci z genotypem 4 kwalifikują się tylko do terapii dwulekowej (TVR i BOC nie mają wskazań w leczeniu w tej grupie). Pacjenci z genotypem 1 mogą być leczeni terapią dwulekową i trójlekową. Stosowanie TVR i BOC wiąże się z kilkoma ograniczeniami; przede wszystkim wymagane jest stwierdzenie zwłóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, ponadto dla pacjentów nowo zdiagnozowanych konieczne jest stwierdzenie obecności genu interleukiny IL28 określonego jako T/T. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1 oraz zwłóknieniem ocenionym jako F2 lub więcej mogą stosować zarówno IFN+RBV, jak i IFN+RBV+TVR/BOC. Zestawienie dostępnych terapii dla poszczególnych grup pacjentów z populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Dostępne terapie w scenariuszu aktualnym w zależności od charakterystyki początkowej pacjenta

Linia leczenia	Genotyp	Stopień zwłóknienia wątroby	Inne	Dostępne terapie
Pacjenci nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	1	F0-F1	x	IFN+RBV
		≥ F2	Brak genotypu IL28 T/T	IFN+RBV
	4		dowolny	Stwierdzenie genotypu IL28B T/T
		x		IFN+RBV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	1	F0-F1	x	IFN+RBV
		≥ F2	x	IFN+RBV IFN+RBV+TVR IFN+RBV+BOC
	4	dowolny	x	IFN+RBV

Zgodnie z danymi przyjętymi w analizie ekonomicznej w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych skuteczność terapii dwulekowej ocenia się na 27–56%, natomiast skuteczność terapii trójlekowej na 48–84% (w zależności od genotypu, zaawansowania stopnia włóknienia wątroby oraz metodyki wyznaczenia efektywności) [52]. W populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii skuteczność terapii dwulekowej ocenia się na 9–26%, natomiast skuteczność terapii trójlekowej na 25–58% [52]. W związku z powyższym w analizie przyjęto następujące założenia dotyczące terapii stosowanych przez pacjentów:

- pacjenci nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni) rozpoczynający leczenie kwalifikujący się do terapii trójlekowej (a więc pacjenci z genotypem 1, włóknieniem w stopniu F2 lub więcej i obecnością genu IL28 T/T) otrzymują leczenie terapią trójlekową, pozostali stosują terapię dwulekową IFN+RBV.
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia otrzymują terapię trójlekową IFN+RBV+TVR/BOC.
- zgodnie z przyjętą metodyką, liczba osób leczonych innymi interferonami (naturalne, rekombinowane) wyznaczona jest niezależnie od charakterystyki pacjentów, na podstawie danych sprzedażowych.

2.6.2. Scenariusz prognozowany

Zgodnie z danymi przyjętymi w analizie ekonomicznej skuteczność ocenianej interwencji w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych szacuje się na [REDACTED], natomiast u pacjentów po niepowodzeniu uprzedniej terapii na [REDACTED] (w zależności od genotypu i zaawansowania stopnia zwłóknienia wątroby) [52]. Uwzględniając założenie dotyczące stosowania najskuteczniejszej z dostępnych terapii, w scenariuszu prognozowanym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują terapię 3D±RBV/2D+RBV. Takie postępowanie prowadzi do oszacowania maksymalnego wpływu na budżet płatnika.

2.7. Udziały leków przeciwwirusowych stosowanych w poszczególnych schematach terapeutycznych

Koszt interferonu pegylowanego w analizie wyznaczono przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych preparatów w rynku interferonów, w związku z czym nie rozważono dodatkowego podziału PegIFN na PegIFNα2a i PegIFNα2b.

Udziały TVR i BOC określono w oparciu o dane sprzedażowe [REDACTED]. Na podstawie tych danych wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem TVR i BOC w latach 2013–2014 (szczegółowy opis wyznaczenia tych liczebności zaprezentowano w aneksie, rozdz. 12.4.2.5). Odsetek pacjentów stosujących TVR spośród pacjentów na terapii trójlekowej wyznaczono w oparciu o rozkład pacjentów pomiędzy obie terapie w roku 2014, jako najbardziej aktualne.

W terapii bezinterferonowej jedynym dostępnym preparatem będzie oceniana interwencja, zatem jej rozpowszechnienie wyniesie [REDACTED]

Tabela 17.
Udział leków stosowanych w terapii trójlekowej w scenariuszu aktualnym

Preparat	Udział
TVR	68,63%
BOC	31,37%

2.8. Czas trwania terapii

Dane dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi interwencjami przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [52]. W analizie ekonomicznej dane te przedstawiono w postaci liczby dni terapii. Na potrzeby analizy BIA, w celu oszacowania liczby osób leczonych w latach 2008–2014, czas trwania terapii przeliczono na liczbę kwartałów terapii. W obliczeniach właściwych dla horyzontu czasowego analizy obliczenia prowadzono z wykorzystaniem czasu terapii wyrażonego w dniach.

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości stosowania przez pacjentów innych interferonów niż pegylowane. W niniejszej analizie dopuszczono taką możliwość, w celu możliwe pełnego pokazania wydatków płatnika publicznego. Czas trwania terapii w przypadku stosowania interferonów rekombinowanych lub naturalnego, zgodnie z charakterystyką ich produktów leczniczych wynosi zazwyczaj od 6 do 12 miesięcy. Na potrzeby analizy BIA przyjęto, że czas ten jest równy najkrótszemu z zalecanych, tj. 24 tygodnie. Podejście takie spowoduje wyznaczenie możliwie maksymalnej liczby pacjentów stosujących te leki, co z kolei prowadzi do pokazania możliwie największego wpływu na budżet płatnika.

Szczegółowe wartości dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi lekami przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Czas trwania terapii schematem 3D/2D±RBV – wartości przyjęte w analizie

Wcześniejsze leczenie	Populacja		Czas trwania terapii	
	Genotyp	Zwłóknienie wątroby	Liczba dni	Liczba kwartałów
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Wcześniejsze leczenie	Populacja		Czas trwania terapii	
	Genotyp	Zwłóknienie wątroby	Liczba dni	Liczba kwartałów
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Tabela 19.
Czas trwania terapii w schemacie trójlekowym (tylko pacjenci z genotypem 1) – wartości przyjęte w analizie

Wcześniejsze leczenie	Populacja		Czas trwania terapii (liczba dni)		Czas trwania terapii (liczba kwartałów)	
	Włóknienie		TVR/BOC	IFN+RBV	TVR/BOC	IFN+RBV
Terapia trójlekowa z TVR						
NIE	F2–F4		73,0	198,3	0,80	2,18
TAK	F2–F4		68,2	272,8	0,75	3,00
Terapia trójlekowa z BOC						
NIE	F2–F3		154,0	195,3	1,69	2,15
NIE	F4		217,0	245,0	2,38	2,69
TAK	F2–F3		182,7	269,5	2,01	3,96
TAK	F4		267,4	295,4	2,94	3,25

Tabela 20.
Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym – wartości przyjęte w analizie

Wcześniejsze leczenie	Populacja		Czas trwania terapii	
	Genotyp	Włóknienie	Liczba dni	Liczba kwartałów
PegIFNα+RBV				
NIE	1	F2–F4	309,4	3,40
NIE	4	F2–F4	339,3	3,73
TAK	1	F2–F4	307,6	3,38
TAK	4	F2–F4	301,9	3,32
Pozostałe IFN				
NIE/TAK	1–4	F2–F4	168	1,84

Zgodnie z przyjętą w analizie metodyką, o powodzeniu terapii decyduje uzyskanie odpowiedzi SVR. Przyjęto, że odpowiedź tą mierzy się w 24 tygodniu od zakończenia terapii (SVR24). A zatem do wyznaczenia pełnego czasu pojedynczego cyklu terapii, każdorazowo należy uwzględnić dodatkowe 24 tygodnie.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (wariant D), w której przyjęto czas trwania terapii zgodny z programem lekowym – bez uwzględnienia wcześniejszego przerywania terapii. Pozwala to

na przedstawienie wyników analizy przy uwzględnieniu możliwie maksymalnych kosztów leków związanym z prowadzeniem terapii.

2.9. Koszty

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych:
 - anemia,
 - wysypka,
 - świąd,
 - nudności,
 - neutropenia,
- koszty przypisane do aktualnego stanu zdrowia pacjenta, zdefiniowanego przez poziom zwłóknienia wątroby.

W analizie nie rozważano zaawansowanych stanów zdrowia pacjentów, takich jak niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz przeszczep wątroby. W związku z powyższym nie uwzględniono również kosztów związanych z powyższymi stanami zdrowia. Należy jednak zaznaczyć, że nieuwzględnienie kosztów poważnych powikłań choroby w długim horyzoncie czasowym prowadzi do niedoszacowania dodatkowych oszczędności, jakie mogą wynikać z wprowadzenia terapii bezinterferonowej.

Szczegółowy opis oszacowania uwzględnionych kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej [52].

W analizie BIA koszty terapii przeciwwirusowych naliczane są w momencie rozpoczęcia przez pacjenta leczenia. Koszty związane z stanem zdrowia po uzyskaniu SVR naliczane są w momencie wejścia pacjenta w stan wyzdrowienia. W analizie założono, że wszyscy pacjenci, u których terapia pierwszoliniowa była nieskuteczna i którzy mają możliwość powtórnego leczenia, otrzymają je. W związku z powyższym, koszt związany ze stanem zdrowia przy braku uzyskania SVR naliczany jest w momencie wejścia pacjenta w ten stan, gdy nie ma możliwości kontynuacji terapii. Opisane powyżej naliczanie kosztów związane ze stanem zdrowia pacjentów oznacza, że jest on przesunięty w czasie, nie wpływa jednak na łączne koszty w analizowanym horyzoncie czasowym.

2.9.1. Koszty leków

Cenę preparatu Viekirax® oraz Exviera® uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C określono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [31].

Dawkowanie preparatów przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) na 2 tabletki produktu Viekirax® raz dziennie oraz jedną tabletkę produktu Exviera® dwa razy dziennie. Poniżej przedstawiono dane kosztowe dla preparatów Viekirax® i Exviera® uwzględnione w analizie.

Tabela 21.
Ceny preparatów Viekirax® oraz Exviera®

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty peginterferonów α , telaprewiru oraz boceprewiru. W opisie analizy ekonomicznej przedstawiono szczegółowy sposób oszacowania kosztów dla tych interwencji. Koszty terapii RBV do połowy 2012 roku były wliczane do kosztów interferonów (zgodnie z informacją zawartą w terapeutycznych programach zdrowotnych [57]). W aktualnie obowiązującym programie lekowym informacja taka nie jest umieszczona, co więcej, preparaty RBV (Copegus® i Rebetol®) dostępne są na wykazie leków refundowanych i dostępne są dane dotyczące refundacji tych preparatów. Analizując dane o wielkości refundacji poszczególnych leków [58] i porównując wartość refundacji z liczbą zrefundowanych opakowań RBV uzyskano bardzo mały koszt opakowania RBV (ok. 60 zł) (szczegółowe obliczenia znajdują się z analizie ekonomicznej). Z tego względu w analizie finalnie nie uwzględniono kosztów RBV ponoszonych przez płatnika publicznego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów jednostkowych dla peginterferonów α , telaprewiru i boceprewiru.

Tabela 22.
Dzienny koszt terapii z zastosowaniem PegIFN α , TVR i BOC

Preparat	Koszt dzienny
PegIFN α	113,26 zł
RBV	0 zł
TVR	1 475,82 zł
BOC	503,76 zł

W ramach analizy BIA dodatkowo uwzględniono koszt interferonów rekombinowanych i naturalnych. Przyjęto jedną uśrednioną wartość dla pozostałych interferonów (bez rozróżnienia rIFN α 2a/2b i IFN naturalnego). Koszt za mln j.m. interferonów oszacowano jako średnią cen za mln j.m. za poszczególne interferony ważone liczbą zrefundowanych opakowań interferonów stosowanych w WZW C. Łączną liczbę zrefundowanych opakowań interferonów w okresie od stycznia do września 2014 roku zaczerpnięto z danych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków [58]. Liczbę opakowań stosowanych wyłącznie we wskazaniu WZW C uzyskano stosując analogiczne przeliczenia, jak w szacowaniu liczebności populacji (tj. założono, że 63,3% interferonów naturalnych, 11,0% rIFN α 2a oraz 11,5% rIFN α 2b stosuje się w WZW C, szczegóły wyznaczenia przytoczonych odsetków opisane zostały w aneksie rozdz. 12.4.2.2.2). W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie jednostkowego kosztu interferonów (rekombinowanych i naturalnych).

Tabela 23.
Ceny preparatów IFN α

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania [mln j.m.]	Cena hurtowa [zł]	Cena za mln j.m. [zł]	Liczba sprzedanych opakowań we wskazaniu WZW C
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	3	111,13	37,043	8408
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	3	49,9	16,633	1248
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	6	99,79	16,632	232
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	9	149,69	16,632	476
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	18	317,21	17,623	288
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	30	528,66	17,622	22
Średni koszt za 1 mln j.m.					32,74 zł

Następnie na podstawie wyznaczonego średniego kosztu 1 mln j.m. interferonu, przy założeniu że tygodniowe zużycie wynosi 9 mln j.m. (średnie zużycie w WZW C, na podstawie ChPL) obliczono koszt stosowania interferonów.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leków wykorzystane w obliczeniach analizy BIA.

Tabela 24.
Dzienny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów

Preparat	
PegIFN α	113,26 zł
IFN	42,10 zł
RBV	0 zł
TVR	1 475,82 zł
BOC	503,76 zł

2.9.2. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie [31] każda substancja czynna dostępna w programie lekowym leczenia WZW C refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej. W analizie przyjęto założenie, że preparaty Viekirax[®] oraz Exviera[®] także będą refundowane w ramach [REDACTED].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [59] przy kwalifikacji do grupy limitowej stosuje się następujące kryteria:

- takie same wskazania lub przeznaczenia, w których leki są refundowane,
- podobną skuteczność.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną [8], terapia z wykorzystaniem preparatów Viekirax[®] oraz Exviera[®] charakteryzuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.9.3. Pozostałe kategorie kosztowe

Poza kosztami leków w analizie BIA uwzględniono koszty związane z kwalifikacją pacjentów do programu lekowego i monitorowaniem terapii, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty związane z poszczególnymi stanami zdrowia. Wszystkie powyższe koszty zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Szczegółowe wartości przedstawiono poniżej (Tabela 25). Z uwagi na dodatkowe uwzględnienie możliwości stosowania interferonów rekombinowanych i naturalnego w analizie BIA, w wycenie diagnostyki w aktualnym programie lekowym obejmującej

kwalifikację do programu i monitorowanie terapii interferonami rekombinowanymi i naturalnym wykorzystano procedurę *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa naturalnym lub interferonem alfa rekombinowanym* (Zarządzenie Nr 2/2015/DGL z 2 stycznia 2015 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [54]).

W ramach analizy wrażliwości (wariant E1/E2) przeprowadzono obliczenia przy założeniu minimalnych / maksymalnych kosztów związanych z poszczególnymi stanami zdrowia. Odpowiednie wartości przyjęto analogicznie, jak w analizie ekonomicznej, gdzie również przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie z uwzględnieniem alternatywnych źródeł danych. Zestawienie wartości znajduje się w załączonym pliku obliczeniowym na arkuszu „Dane kosztowe”, gdzie w zależności od wyboru opcji analizy (Arkusz „Ustawienia”) wczytywane są odpowiednie wartości.

Tabela 25.
Koszty uwzględnione w analizie BIA (analiza podstawowa)

Parametr	Koszt		Uwagi
	NFZ	NFZ + pacjent	
Kwalifikacja i monitorowanie w obecnym programie lekowym		3 588,00 zł	Terapia z zastosowaniem PegIFNa ryczałt roczny
		2 184,00 zł	Terapia z zastosowaniem rIFNa lub nIFN ryczałt roczny
Kwalifikacja i monitorowanie w projekcie programu lekowego			
Anemia	2 016,09 zł	2 038,05 zł	Koszt na terapię pacjenta, u którego wystąpi działanie niepożądane (odsetek pacjentów u których występują poszczególne działania niepożądane w zależności od rodzaju leczenia przedstawiono w Tabela 26)
Wysypka	2 519,82 zł	2 584,39 zł	
Świąd	1 661,60 zł	1 891,14 zł	
Nudności	1 395,21 zł	1 403,73 zł	
Neutropenia	2 479,89 zł	2 491,95 zł	
Łagodne zwłóknienie wątroby	1 720 zł	2 413 zł	
Umiarkowane zwłóknienie wątroby	2 272 zł	3 134 zł	
CC	3 268 zł	5 054 zł	Koszt roczny
Wyzdrowienie po łagodnym WZW C	357 zł	427 zł	
Wyzdrowienie po umiarkowanym WZW C	464 zł	810 zł	
Wyzdrowienie po CC	1 652 zł	2 042 zł	

Tabela 26.
Częstość występowania działań niepożądanych – wartości wykorzystane w analizie

Interwencja	Anemia		Wysypka		Świąd		Nudności		Neutropenia	
	AE	SAE	AE	SAE	AE	SAE	AE	SAE	AE	SAE
Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni										
3D	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
3D+RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
TVR+IFN+RBV	35,89%	3,92%	41,95%	4,58%	46,75%	5,10%	45,22%	4,93%	14,97%	1,63%
BOC+IFN+RBV	53,40%	4,17%	5,83%	0,45%	18,45%	1,44%	40,78%	3,18%	16,50%	1,29%
IFN+RBV	22,35%	1,61%	24,76%	1,78%	31,07%	2,24%	34,04%	2,45%	16,86%	1,21%
Genotyp 1, pacjenci wcześniej lečení										
3D	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
3D+RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
TVR+IFN+RBV	28,97%	3,99%	39,49%	5,43%	45,79%	6,30%	36,21%	4,98%	14,72%	2,03%
BOC+IFN+RBV	46,17%	5,78%	17,29%	2,17%	17,29%	2,17%	40,48%	5,07%	19,26%	2,41%
IFN+RBV	17,05%	1,39%	14,50%	1,18%	19,08%	1,56%	30,03%	2,45%	10,43%	0,85%
Genotyp 4										
2D+RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
IFN+RBV	13,91%	0,44%	25,27%	0,79%	24,36%	0,76%	25,33%	0,79%	1,99%	0,06%

AE – działanie niepożądane (ang. *adverse events*), SAE – ciężkie działania niepożądane (ang. *serious adverse events*)

2.10. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - minimalna liczebność populacji docelowej (wariant A1),
 - maksymalna liczebność populacji docelowej (wariant A2),
- odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie 3D±RBV/2D+RBV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:
 - docelowy poziom od drugiego roku analizy (wariant B1),
 - docelowy poziom od czwartego roku analizy (wariant B2),
- parametry dotyczące efektywności:
 - na podstawie danych bezpośrednio z badań klinicznych (wariant C),
- długość trwania terapii:
 - czas trwania terapii zgodny z programem lekowym (wariant D),
- koszty stanów zdrowia:
 - koszty minimalne (wariant E1),
 - koszty maksymalne (wariant E2).

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 12.1).

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w jej wariancie podstawowym. W scenariuszu aktualnym założono, że wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C leczeni są w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. W scenariuszu prognozowanym analizy założono, że preparaty Viekirax® i Exviera® będą finansowane ze środków publicznych w leczeniu przewlekłego WZW C w ramach [REDACTED].

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz aktualny

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym w scenariuszu aktualnym w pierwszym roku analizy wyniesie 3,6 tys. osób (z czego zgodnie z przyjętym założeniem 410 osób nie rozpocznie leczenia ze względu na brak opcji terapeutycznych). W analizowanym pięcioletnim horyzoncie czasowym łączna liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 13,4 tys. osób, z czego 6,7 tys. to osoby skutecznie wyleczone w horyzoncie czasowym analizy. Oznacza to, że spośród wszystkich pacjentów, którzy rozpoczną leczenie, około 50% będzie wyleczonych w przyjętym horyzoncie analizy. W scenariuszu aktualnym pacjenci z populacji docelowej nie są leczeni za pomocą terapii 3D/2D±RBV. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 27.
Liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym – scenariusz aktualny

Schemat leczenia	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
2D+RBV ^a	0	0	0	0	0
3D±RBV ^a	0	0	0	0	0
PegIFNα+RBV ^a	1 885	2 356	2 356	2 356	2 356
IFN+RBV ^a	216	216	216	216	216
BOC+PegIFNα+RBV ^a	310	326	326	326	326
TVR+PegIFNα+RBV ^a	712	712	712	712	712
Pacjenci wyleczeni (SVR) ^b	35	1 494	3 218	4 941	6 664
Pacjenci bez SVR ^b	462	1 115	1 786	2 457	3 128
Odsetek pacjentów z SVR ^b	1%	24%	37%	45%	50%
Łącznie ^b	3 620	6 218	8 613	11 007	13 401
Nowi pacjenci w danym roku ^c	0	0	0	0	0

- a) liczba osób leczonych – stan na koniec roku;
- b) wartości skumulowane w horyzoncie analizy po określonej liczbie lat,
- c) pacjenci uwzględnieni w analizie po raz pierwszy w okresie obejmującym horyzont czasowy analizy

3.1.2. Scenariusz prognozowany

[Redacted content]

Tabela 28.
Liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym – scenariusz prognozowany

Schemat leczenia	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.1.3. Różnica między scenariuszem prognozowanym a aktualnym

[Redacted content]

Tabela 29.
Porównanie liczebności populacji docelowej – scenariusz prognozowany vs scenariusz aktualny

Parametr ^a	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Łączna liczba osób – scenariusz aktualny	3 620	6 218	8 613	11 007	13 401
Pacjenci wyleczeni (SVR) – scenariusz aktualny	35	1 494	3 218	4 941	6 664
Odsetek pacjentów z SVR – scenariusz aktualny	1%	24%	37%	45%	50%

a) stan na koniec roku

3.2. Scenariusz aktualny

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z przewlekłym WZW C wyniosą 226,59 mln zł w pierwszym roku analizy, następnie od 183,20 mln zł do 230,62 mln zł w zależności od roku analizy. W ostatnim roku analizy wyznaczone wydatki w scenariuszu aktualnym są niższe niż w poprzednich latach z uwagi na fakt, iż są one naliczane jedynie dla tej części terapii, która faktycznie odbyła się w ostatnim roku.

Tabela 30.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Koszty leków, w tym:	203,30	203,30	203,30	203,30	167,56
Viekirax®	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Exviera®	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leczenia działań niepożądanych	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71
Koszty monitorowania i kwalifikacji	8,69	8,69	8,69	8,69	8,69
Pozostałe koszty	13,89	17,91	16,02	13,27	6,24
Razem	226,59	230,62	228,73	225,97	183,20

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów z przewlekłym WZW C wyniosą 232,49 mln zł w pierwszym roku analizy, następnie od 185,88 mln zł do 238,36 mln zł w zależności od roku analizy. W ostatnim roku analizy wyznaczone wydatki w scenariuszu aktualnym są niższe niż w poprzednich latach z uwagi na fakt, iż są one naliczane jedynie dla tej części terapii, która faktycznie odbyła się w ostatnim roku.

Tabela 31.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Koszty leków, w tym:	203,30	203,30	203,30	203,30	167,56
Viekirax®	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Exviera®	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leczenia działań niepożądanych	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Koszty monitorowania i kwalifikacji	8,69	8,69	8,69	8,69	8,69
Pozostałe koszty	19,75	25,63	22,90	18,93	8,89
Razem	232,48	238,36	235,64	231,66	185,88

3.3. Scenariusz prognozowany

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[Redacted]				
	I	II	III	IV	V
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]				
	I	II	III	IV	V
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

	I	II	III	IV	V
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.5. Podsumowanie wyników analizy

Tabela 40.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Skumulowana liczba pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie analizy po określonej liczbie lat					
Scenariusz aktualny	3 620	6 218	8 613	11 007	13 401
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skumulowana liczba pacjentów wyleczonych populacji docelowej w horyzoncie analizy po określonej liczbie lat					
Scenariusz aktualny	35	1 494	3 218	4 941	6 664
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 41.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika w poszczególnych latach [mln zł]

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Wydatki płatnika publicznego					
Scenariusz aktualny	226,59	230,62	228,73	225,97	183,20
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów					
Scenariusz aktualny	232,48	238,36	235,64	231,66	185,88
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Viekirax® oraz Exviera® podawane są pacjentom w formie doustnej. W przeciwieństwie do pozostałych terapii finansowanych obecnie ze środków publicznych, stosowanie analizowanych produktów nie wiąże się z dodatkowym stosowaniem interferonów we wstrzyknięciach podskórnych. Podawanie analizowanej interwencji nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie analizowanej interwencji nie generuje kosztów (stosowana jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania analizowanej interwencji ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię WZW C. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie WZW C będą w stanie prowadzić również terapię lekami Viekirax® i Exviera®.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Viekirax® i Exviera® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej, w szczególności umożliwiłoby stosowanie terapii u pacjentów z przeciwwskazaniami / nietolerancją terapii interferonowej. Dodatkowo, wysoka skuteczność leku (████████████████████) przypuszczalnie może zmniejszyć zachorowalność na przewlekłe WZW C (mniej chorych oznacza mniej nosicieli wirusa). Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktów Viekirax® i Exviera® w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C.

Tabela 42.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu produktów Viekirax® i Exviera® ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie technologii może prowadzić do zaspokojenia potrzeb pacjentów, u których terapia interferonowa nie może być zastosowana (z powodu przeciwwskazań/nietolerancji IFN) oraz pacjentów, w przypadku których aktualnie finansowane metody terapeutyczne są nieskuteczne.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Terapia bezinterferonowa stanowi odpowiedź na potrzeby osób, u których terapia interferonowa nie może być zastosowana (z powodu przeciwwskazań/nietolerancji IFN) oraz pacjentów, w przypadku których aktualnie finansowane metody terapeutyczne są nieskuteczne.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Satysfakcja pacjentów może ulec poprawie przez wzgląd na bardzo wysoką skuteczność technologii oraz brak konieczności stosowania terapii skojarzonej z interferonami.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Poprzez brak potrzeby stosowania IFN w terapii, stosowanie technologii może zmniejszyć lęk związany z leczeniem.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżony do alternatywnych technologii.

5. PODSUMOWANIE

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym w scenariuszu aktualnym w pierwszym roku analizy wyniesie 3,6 tys. osób (z czego zgodnie z przyjętym założeniem 410 osób nie rozpocznie leczenia ze względu na brak opcji terapeutycznych). W analizowanym pięcioletnim horyzoncie czasowym łączna liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 13,4 tys. osób, z czego 6,7 tys. to osoby skutecznie wyleczone. Oznacza to, że spośród wszystkich pacjentów, którzy rozpoczną leczenie, około 50% będzie wyleczonych w przyjętym horyzoncie czasowym analizy. W scenariuszu aktualnym pacjenci z populacji docelowej nie są leczeni za pomocą terapii 3D/2D±RBV.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki w scenariuszu aktualnym

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego (płatnika publicznego i pacjentów) na leczenie pacjentów z przewlekłym WZW C wyniosą 226,59 mln zł (232,49 mln zł) w pierwszym roku analizy, następnie od 183,20 (185,88) mln zł do 230,62 (238,36) mln zł w zależności od roku analizy.

The table contains multiple rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific values and categories unreadable.



6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatów Viekirax® oraz Exviera® w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C spowoduje [REDACTED]

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Viekirax® i Exviera® zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej, w szczególności umożliwiłyby stosowanie terapii u pacjentów z przeciwwskazaniami / nietolerancją terapii interferonowej. Dodatkowo, wysoka skuteczność leku ([REDACTED]) przypuszczalnie może zmniejszyć zachorowalność na przewlekłe WZW C (mniej chorych oznacza mniej nosicieli wirusa). Może to być bardzo istotne, gdyż obecnie ponoszone koszty na leczenie około 50% pacjentów nie przyczynią się do istotnej poprawy ich stanu zdrowia w horyzoncie czasowym analizy.

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków płatnika związanych z rozpoczęciem finansowania w ramach programu lekowego preparatów Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) oraz Exviera® (dazabuwir) w terapii przeciwwirusowej pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Szczegółową definicję populacji docelowej określono w oparciu o kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową” oraz w oparciu o wskazania rejestracyjne ocenianych preparatów.

Liczebność populacji docelowej obliczono w oparciu o dane dotyczące sprzedaży leków przeciwwirusowych w Polsce [REDAKTOWANE]. Z jednej strony wyznaczenie liczebności populacji docelowej na podstawie podejścia sprzedażowego było związane z koniecznością przyjęcia szeregu założeń. Dodatkowo dostępne dane nie zawsze jednoznacznie wskazywały szczegółowe wartości wszystkich parametrów koniecznych do wyznaczenia liczby pacjentów leczonych (np. odsetek pacjentów leczonych interferonem rekombinowanym w ramach chemioterapii), bądź nie odpowiadały stanowi aktualnemu (rozkład pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie). Z drugiej zaś strony nie zidentyfikowano innych danych pozwalających na precyzyjne określenie liczebności populacji docelowej oraz przeprowadzenie bardziej wiarygodnych obliczeń wielkości wydatków płatnika publicznego na terapię przeciwwirusową.

Warto zaznaczyć, że w procesie szacowania liczebności populacji docelowej rozważono wykorzystanie badań epidemiologicznych. Podejście to nie pozwoliło na wyznaczenie dokładnej liczby osób z WZW C w Polsce. Podkreślić trzeba, że w podejściu tym wykorzystano opinie ekspertów z dziedziny leczenia WZW C w Polsce wskazujące, że skala potrzeb związanych z terapią przewlekłego WZW C jest znacząco większa, niż wynika to z raportów o obecnie realizowanych świadczeniach. Według szacunków łączna liczba osób z WZW C w Polsce może wynosić ponad 200 tys. chorych. Przebieg choroby ma często charakter bezobjawowy, co w efekcie sprawia że większość pacjentów nie wie o swojej chorobie. Roczna wykrywalność na poziomie ok. 2000–2500 rocznie (wg raportów opublikowanych przez PZH) zapewnia względnie stabilny poziom liczby realizowanych świadczeń. Brak wdrożenia badań przesiewowych najprawdopodobniej nie przyczyni się do wzrostu liczby pacjentów leczonych w najbliższych latach. Wprowadzenie nowej terapii może spowodować chwilowy wzrost liczby pacjentów leczonych. Zostaną bowiem objęci leczeniem chorzy, dla których w ostatnich latach nie była dostępna żadna opcja terapeutyczna. Aspekty te zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Należy podkreślić, że oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych liczba pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce jest zbieżna z liczbą pacjentów uzyskaną na podstawie danych sprzedażowych.

W analizie przyjęto wybór możliwie optymalnej terapii przez pacjentów rozpoczynających leczenie. Jak wynika z przeprowadzonych obliczeń, po wprowadzeniu do programu lekowego w połowie roku

2013 terapii trójlekowej, takie leczenie otrzymało w roku 2014 ponad 1 tys. chorych. Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów z WZW C w Polsce oznacza to, że nowymi bardziej skutecznymi terapiami zostali objęci wszyscy (bądź prawie wszyscy) chorzy, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do leczenia telaprewirem/boceprewirem. Przyjęte założenie oznacza, że w scenariuszu prognozowanym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia otrzymają terapię bezinterferonową jako najbardziej skuteczną. Założenie to nie musi zostać spełnione w krótkim okresie czasu, jednak jego przyjęcie pozwala na pokazanie możliwe szerokiego wpływu na budżet płatnika w całym horyzoncie czasowym analizy.

W analizie przyjęto dłuższy 5-letni horyzont czasowy, ze względu na fakt iż w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wprowadzenie nowej technologii [REDACTED]

[REDACTED]

Wyznaczone w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy wydatki płatnika na leki wynoszą około [REDACTED]. Obliczone na podstawie danych sprzedażowych NFZ wydatki na leki w populacji docelowej w ostatnim roku, dla którego dostępne są dane wynoszą co najmniej 187,87 mln zł, przy czym nie więcej niż 198,43 mln zł. [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo wpływ na wyższe wydatki w scenariuszu prognozowanym ma przyjęcie możliwie minimalnego (24 tygodnie) czasu trwania terapii dla pozostałych interferonów. Przyjęcie bardziej prawdopodobnego w praktyce, dłuższego czasu leczenia, prowadziłoby do zmniejszenia liczebności populacji docelowej. Wydłużenie średniego czasu trwania terapii o 1 tydzień przekłada się na zmianę liczebności populacji docelowej o około 13 pacjentów w pierwszym roku analizy. Generuje to spadek finalnych wydatków inkrementalnych o około [REDACTED] w pierwszym analizowanym roku.

Wyniki analizy wskazują jednoznacznie, że w przypadku rozpoczęcia refundacji nowej terapii wśród chorych z WZW C będzie mieć miejsce [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę długookresowe konsekwencje braku wdrożenia leczenia, wprowadzenie nowej i jednocześnie skutecznej terapii jest pożądane.

W kontekście oszacowanych wydatków warto również zaznaczyć, iż spośród obecnie ponoszonych przez płatnika kosztów związanych z terapią przeciwwirusową, biorąc pod uwagę skuteczność dostępnych interwencji, koszty ponoszone na leczenie około 50% pacjentów nie przyczynią się do istotnej poprawy ich stanu zdrowia w horyzoncie czasowym analizy. Biorąc pod uwagę wyłącznie koszt leków, średni koszt cyklu leczenia pojedynczego pacjenta rozpoczynającego leczenie po raz pierwszy wg schematu PegIFN+RBV w pierwszej linii oraz po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii stosującego terapię trójlekową, wynosi około 150 tys. zł. Przeznaczenie środków obecnie wydawanych w leczeniu HCV na leczenie z zastosowaniem terapii bezinterferonowej przyczyniłoby się do zdecydowanego wzrostu liczby wyleczonych pacjentów.



8. OGRANICZENIA

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej spełniającej warunki kwalifikacji do leczenia przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe dotyczące sprzedaży leków stosowanych w leczeniu WZW C w Polsce. Ze względu na konieczność przyjęcia znacznej liczby założeń wymagających wyznaczenia liczby osób leczonych na podstawie liczby sprzedanych opakowań, wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem. Nie odnaleziono innych danych pozwalających na bardziej precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej niż na podstawie danych sprzedażowych.
- Dostępne dane sprzedażowe obejmują sprzedaż leków stosowanych w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego. Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (w obrębie grupy chorych z genotypem 1 lub 4) nie są takie same. Jednocześnie różnice nie są znaczące, więc nie powinno mieć to dużego wpływu na wyznaczoną liczebność populacji docelowej.
- Liczebność populacji docelowej wyznaczono przede wszystkim na podstawie danych sprzedażowych z lat 2008–2012. Nie uwzględniono wszystkich danych o sprzedaży leków z lat 2013–2014, ze względu na wzrost niepewności co do uzyskanych wyników w tym okresie wynikający z wprowadzenia nowych terapii.
- Do wyznaczenia liczby tygodni terapii (WOT), na podstawie których oszacowano liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami, wykorzystano dane o dawkowaniu preparatów. W przypadku interferonów rekombinowanych i naturalnego, które mogą być stosowane w leczeniu WZW (typu B lub C) oraz w chemioterapii, dawkowanie różni się w zależności od wskazania. Ze względu na brak możliwości wyróżnienia liczby opakowań sprzedanych w poszczególnych wskazaniach liczbę sprzedanych tygodni terapii wyznaczono przy założeniu, że tygodniowa terapia interferonami rekombinowanymi oraz interferonem naturalnym odpowiada zużyciu takiemu, jak w WZW C.
- W populacji docelowej uwzględniono pacjentów nieleczonych obecnie ze względu na brak możliwości terapeutycznych (wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych, przeciwwskazania do stosowania IFN). Liczebność tak zdefiniowanej grupy wyznaczono na podstawie zaobserwowanego wzrostu liczby pacjentów leczonych po wprowadzeniu terapii trójlekowej. Ze względu na różny charakter terapii trójlekowej oraz terapii bezinterferonowej przyjęte założenie ma charakter uproszczający i jest obarczone błędem.
- W obliczeniach założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą rozpoczynać leczenie równomiernie na początku każdego kwartału danego roku. W praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynają leczenie w dowolnym momencie. Jednocześnie przyjęte w analizie założenie nie powinno znacząco wpływać na zniekształcenie rzeczywistych wyników.
- W analizie założono, że pacjenci rozpoczynający leczenie kwalifikowani są do możliwie najbardziej efektywnej terapii. Oznacza to, że w scenariuszu aktualnym osoby spełniające

kryteria włączenia to terapii trójlekowej otrzymują takie leczenie (jako najbardziej efektywne), pozostali pacjenci leczeni są za pomocą schematu PegIFN+RBV. Pacjenci leczeni innymi interferonami modelowani są niezależnie. W scenariuszu prognozowanym wszyscy chorzy z populacji docelowej leczeni są terapią 3D/2D. W praktyce klinicznej wejście na rynek nowej terapii nie musi oznaczać, że wszyscy pacjenci otrzymają takie leczenie.

- Efektywność oraz czas trwania terapii 3D/2D, terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej schematem PegIFN+RBV przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia dotyczące wyznaczenia efektywności uwzględnionych interwencji w analizie ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
- Efektywność terapii dwulekowej z wykorzystaniem interferonów rekombinowanych lub naturalnych przyjęto na podstawie danych zawartych w odpowiednich ChPL. Czas trwania terapii przyjęto jako możliwie minimalny. Takie podejście skutkuje najprawdopodobniej przeszacowaniem wyznaczonej liczby osób otrzymujących takie leczenie.
- Wartości parametrów kosztowych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie są również ograniczeniami analizy BIA.
- W analizie nie uwzględniono możliwości przejścia pacjentów do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. W konsekwencji nie są uwzględnione koszty generowane w tych stanach zdrowia.
- W analizie BIA koszt całej terapii przeciwwirusowej naliczany jest w momencie rozpoczęcia przez pacjenta leczenia. Prowadzi to do przesunięcia w czasie kosztu związanego z terapią, nie wpływa jednak na łączne koszty w analizowanym horyzoncie czasowym. Podobne przesunięcie zastosowano w przypadku naliczania kosztów związanych z leczeniem pacjentów w poszczególnych stanach zwłóknienia wątroby.
- W analizie nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżania kosztów terapii dla komparatorów, oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
2. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; 3(2):47–52.
3. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce. Report Instytutu Ochrony Zdrowia, rekomendacje 2013-2014. <http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4>.
4. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(1):83–88.
5. Pawłowska J, Teisseyre M, Jankowska I, i in. Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(4):677–683.
6. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, i in. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(2):339–345.
7. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, i in. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 59(1):318–327.

10. ChPL. Ombitaswir/Parytaprewir/Rytonawir (Viekirax).
11. ChPL. Dazabuwir (Exviera).
12. Państwowy Zakład Higieny. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html.
13. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2009 roku. *Przegl. Epidemiol.*. 2011; 65:265–269.
14. ChPL. Telaprewir (Incivo). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
15. ChPL. PegIFN α 2a (Pegasys). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
16. ChPL. PegIFN α 2b (PegIntron). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
17. ChPL. PegIFN α 2b (ViraferonPeg). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf.
18. ChPL. Boceprewir (Victrelis). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
19. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recommendations_hcv_2014_full.pdf.
21. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2014. *Przegl. Epid.*. 2014; 68:571–576.
22. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf.
23. Myers R, Ramji A, Bilodeau M. CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26(6):359–375.
24. Thompson JR. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(23):7079–7088.
25. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013; 22(9):1107–1121.

26. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, i in. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34 Suppl 1:69–78.
27. ChPL. Daklataswir (Daklinza). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
28. ChPL. Sofosbuwir (Sovaldi). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
29. ChPL. Symeprewir (Olysio). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf.
30. ChPL. Ledipaswir/sofosbuwir (Harvoni). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
31. Lista leków refundowanych - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/26842/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
32. Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro) - strona główna. <http://www.ikarpro.pl/>.
33. FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>.
34. ChPL. Rybawiryna (Copegus). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf.
35. ChPL. Rybawiryna (Rebetol). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
36. ChPL. Rybawiryna (Moderiba). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23430>.
37. Decyzja w sprawie zmiany podmiotu odpowiedzialnego na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Vilarib) z dnia 10 kwietnia 2014 r.
38. Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, i in. Wyniki leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C - doświadczenia ośrodka poznańskiego. *Postępy Hig Med Dosw (online)*, 2012. (66):339–347.
39. Brojer E, Grabarczyk P, Kopacz A, i in. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):163–169.
40. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylowanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy*. (1/2013):24–27.
41. Juszczak J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Peryglowany interferon α -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.
42. Juszczak J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Pegylated interferon α -2a combined with ribavirin in therapy of chronic viral hepatitis C in treatment-naïve patients. *Experimental & Clinical Hepatology*. 2005; 1(4):29–34.
43. Tyczyno M, Halota W, Nowak W, i in. Distribution of HCV Genotypes in the Populations of Inmates in Polish Prison Potulice and Patients Hospitalised in Bydgoszcz. *Hepatitis Monthly*. 2014; 14(4):
44. Zarębska-Michaluk D, Lebensztejn D, Kryczka W, i in. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Advances in Medical Sciences*. 2010; (55):67–73.
45. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
46. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Występowanie genotypów HCV w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; (67 (1)):99–103.
47. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype in Poland - Real-life data.
48. Mach TH, Ciesla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121(1897-9483 (Electronic)):434–439.
49. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW, i in. Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; (66):335–339.
50. Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, i in. Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepatitis Monthly*. 2013; 13(11)(e13678):

54. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>.
55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=52B799B8AE9F7174D99339968BAF14F0?id=WDU20120000388&type=2>.
56. AOTM. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
57. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programu zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902>.
58. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-wrzesień 2014). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>
59. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3>.
60. ChPL. IFN rekombinowany 2a (Roferon-A). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_6_.pdf.
61. ChPL. IFN rekombinowany 2b (IntronA). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf.
62. Mach T, Cieśla A, Sanak M, i in. The importance of IL28B polymorphism in response to pegylated interferon α and ribavirin in chronic hepatitis caused by HCV genotype 1b. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012. (7 (1)):38–42.
63. Piekarska A, Kubiak R, Omulecka A, i in. Expression of Bax, Bcl-xL and Bcl-2 proteins in relation to grade of inflammation and stage of fibrosis in chronic hepatitis C. *Histopathology*. 2007; 50(7):928–935.
64. Kuśnierz-Cabala B, Solnica B, Mach T, i in. Zastosowanie wybranych laboratoryjnych wskaźników włóknienia wątroby u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Lekarski*. 2010; 67(7):450–453.
65. Flisiak R. Co czeka naszych pacjentów zakażonych HCV w najbliższym czasie?. VI Zjazd PTH Warszawa.
66. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland—relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008; 42(2):156–159.
67. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna zakażeń genotypem 4 HCV w regionie północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(4):501–504.
68. PubMed Home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (31.12.2014).
69. Główna Biblioteka Lekarska. Strona startowa. <http://www.gbl.waw.pl/>.
70. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137>.
71. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777>.
72. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia w 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501>.
73. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2011). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835>.
74. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5371>.
75. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2013). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>.
76. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, i in. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014;
77. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, i in. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2013; 57(4):1333–1342.
78. Stępień M, Rysińska M. Badanie rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy?. *Przegl.Epidemiol.* 2011; 65:15–20.

79. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_3.pdf.
80. Ślusarczyk J, Małkowski P, Bobilewicz D, i in. Cross-sectional, anonymous screening for asymptomatic HCV infection, immunity to HBV, and occult HBV infection among health care workers in Warsaw, Poland. *Przegl.Epidemiol.*. 2012; 66:445–451.
81. Kryczka W, Chrapek M. Hepatitis C virus infection in Swietokrzyski region (south-eastern Poland). *Experimental & Clinical Hepatology*. 2006; 2(2):40–43.
82. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
83. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, i in. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wśród osób dorosłych w Polsce - wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegl.Epidemiol.*. 2012; 66:575–580.
84. Hartleb M, Gutkowski K, Zejda JE, i in. Serological prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in the elderly population: Polish nationwide survey – PolSenior. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;1.
85. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Pokorska-Lis M, i in. Częstość występowania przeciwciał anti_HCV u kobiet ciężarnych. Analiza czynników ryzyka zakażeń HCV. *Przegl.Epidemiol.*. 2009; 63:293–298.
86. Bielawski K, Własiuk M, Truskolawska M, i in. HCV infection in Poland. *Archives of Medical Research*. 2000; 31(5):532–535.
87. Borzęcka B, Błudzin W. Program wczesnego wykrywania zakażenia HCV. *Przegl.Epidemiol.*. 2007; 61:733–738.
88. Czerwiński J, Malanowski P, Wasiak D, i in. Viral Hepatitis B and C Markers in the Population of Deceased Donors in Poland. *Transplantation Proceedings*. 2007; 39(9):2695–2697.
89. Gańczak M, Szych Z. Przesłanki do wdrożenia przedoperacyjnego badania pacjentów w kierunku zakażenia HCV w świetle wyników oznaczeń anti-HCV i HBsAg w populacji pacjentów klinicznych oddziałów zabiegowych. *Przegl.Epidemiol.*. 2009; 63:389–394.
90. Gańczak M, Szych Z. Rationale against Preoperative Screening for HIV in Polish Hospitals: A Prevalence Study of Anti-HIV in Contrast to Anti-Hepatitis C Virus and Hepatitis B Surface Antigen. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009; 30(12):1227–1229.
91. Zagozdzon P, Parszuto J, Raj A, i in. [Prevalence and risk factors of chronic hepatitis C virus infection among health-care workers in Pomeranian voivodeship]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(1):39–43.
92. Kowalska M, Zejda J. Zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) w województwie śląskim w latach 1997-2002. *Przegl.Epidemiol.*. 2004; 58:435–44.
93. Braczkowska B, Kowalskan M, Zejda JE, i in. Prevalence and basic determinants of hepatitis C antibodies in medical students in Katowice, Poland. *Przegląd Lekarski*. 2006; 63(7):539–542.
94. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Journal of Laboratory Diagnostics*. 2013; 49(1):65–70.
95. GUS. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>.
96. Raport HCV na Sejmowej Komisji Zdrowia. http://www.gwiazdanadziei.pl/sejmowa_komisja_zdrowia.
97. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń. STOP HCV. <http://www.stophcv.pl/?pageId=11>.
98. Koalicja Hepatologiczna apeluje o pomoc w Senacie – leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wciąż poza standardami europejskimi i rekomendacjami ekspertów. http://www.gwiazdanadziei.pl/apel_o_pomoc_w_senacie.
99. Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, i in. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 27(1):70–76.
100. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna. Incivo (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Aestimo s.c.
101. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2008-2014. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
102. Oświadczenie polskiej grupy Ekspertów HCV na temat wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce w roku 2012. http://www.gwiazdanadziei.pl/download/konferencja2012/raport_pge.pdf.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki DAA stosowane w leczeniu przewlekłego WZW C	15
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2014 roku	16
Tabela 3.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z WZW C (na podstawie danych od października 2013 do września 2014)	17
Tabela 4.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV	19
Tabela 5.	Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFN α 2a [34]	20
Tabela 6.	Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b [35]	21
Tabela 7.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba w leczeniu skojarzonym z PegIFN α 2a [36].....	21
Tabela 8.	Zalecane schematy dawkowanie RBV w skojarzeniu z BOC [18, 35]	22
Tabela 9.	Zalecane schematy dawkowanie BOC	23
Tabela 10.	Zalecane schematy dawkowania TVR	25
Tabela 11.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	30
Tabela 12.	Roczna liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020.....	35
Tabela 13.	Roczna liczba pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020	36
Tabela 14.	Liczba pacjentów oczekujących na leczenie w latach 2016–2020	37
Tabela 15.	Liczebność populacji docelowej w latach 2016–2020 – analiza podstawowa	38
Tabela 16.	Dostępne terapie w scenariuszu aktualnym w zależności od charakterystyki początkowej pacjenta	39
Tabela 17.	Udział leków stosowanych w terapii trójlekowej w scenariuszu aktualnym.....	41
Tabela 18.	Czas trwania terapii schematem 3D/2D \pm RBV – wartości przyjęte w analizie.....	41
Tabela 19.	Czas trwania terapii w schemacie trójlekowym (tylko pacjenci z genotypem 1) – wartości przyjęte w analizie.....	42
Tabela 20.	Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym – wartości przyjęte w analizie.....	42
Tabela 21.	Ceny preparatów Viekirax [®] oraz Exviera [®]	44
Tabela 22.	Dzienny koszt terapii z zastosowaniem PegIFN α , TVR i BOC	44
Tabela 23.	Ceny preparatów IFN α	45
Tabela 24.	Dzienny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów.....	46
Tabela 25.	Koszty uwzględnione w analizie BIA (analiza podstawowa).....	47
Tabela 26.	Częstość występowania działań niepożądanych – wartości wykorzystane w analizie	48
Tabela 27.	Liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym – scenariusz aktualny.....	50
Tabela 28.	Liczebność populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym – scenariusz prognozowany.....	51
Tabela 29.	Porównanie liczebności populacji docelowej – scenariusz prognozowany vs scenariusz aktualny.....	52
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]	52
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]	53

[Redacted Table-Of-Contents entries]

Tabela 40. Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa58
 Tabela 41. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika w poszczególnych latach [mln zł]59
 Tabela 42. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu produktów Viekirax® i Exviera® ze środków publicznych61
 Tabela 43. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....79
 Tabela 44. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości81

[Redacted Table-Of-Contents entries]

Tabela 53. Skuteczność pozostałych IFN – dane na podstawie odpowiednich ChPL.....86
 Tabela 54. Skuteczność pozostałych IFN – wartości przyjęte w analizie87
 Tabela 55. Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach.....88
 Tabela 56. Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w obliczeniach analizy89
 Tabela 57. Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych chorych na WZW C90
 Tabela 58. Występowanie genotypów WZW C – dane z badań.....91
 Tabela 59. Występowanie genotypów WZW C – genotypy podstawowe; wartości w analizie92
 Tabela 60. Występowanie genotypów WZW C – podtypy genotypu 1; wartości w analizie92
 Tabela 61. Polimorfizm IL28B – dane z badań oraz wartość przyjęta w analizie92
 Tabela 62. Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline94
 Tabela 63. Strategia wyszukiwania – GBL - charakterystyka pacjentów i koszty.....95
 Tabela 64. Współczynniki występowania przeciwciał anti-HCV w odnalezionych badaniach epidemiologicznych.....98
 Tabela 65. Wyniki badań określających obecność wirerii HCV RNA u pacjentów z anti-HCV(+).....100
 Tabela 66. Liczba pacjentów z WZW C w Polsce na podstawie badań epidemiologicznych (rok 2013).....100
 Tabela 67. Liczba zachorowań na WZW C na podstawie danych PZH wg definicji z 2005 roku [12]102
 Tabela 68. Liczba zachorowań na WZW C na podstawie danych PZH wg definicji z 2009 roku [12]102

[Redacted Table-Of-Contents entries]

Tabela 70.	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystanych w programach terapeutycznych w latach 2008–2010 na podstawie danych NFZ [zł]	106
Tabela 71.	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie od stycznia 2011 roku do czerwca 2012 roku na podstawie danych NFZ [zł]	106
Tabela 72.	Wielkość refundacji [zł] oraz liczba sprzedanych opakowań preparatów stosowanych w leczeniu WZW C od lipca 2012 roku do grudnia 2013 roku na podstawie danych NFZ [74, 75]	107
Tabela 73.	Koszt substancji czynnych wykorzystywanych w ramach programu lekowego oraz wielkość średniej tygodniowej dawki w latach 2008–2012	109
Tabela 74.	Zużycie substancji stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C wyrażone w postaci liczby tygodni terapii (WOT)	109
Tabela 75.	Wielkość refundacji interferonów przypadająca na leczenie chorych z WZW w całkowitej liczbie świadczeń wg danych NFZ	110
Tabela 76.	Wartości kontraktów na leki stosowane w WZW B i WZW C w latach 2012–2013 [zł]	111
Tabela 77.	Wartości refundacji leków stosowanych w WZW B i WZW C w latach 2012–2013 [zł]	111
Tabela 78.	Wyznaczenie odsetka WOT przypadającego na terapię WZW C wśród terapii WZW	112
Tabela 79.	Zużycie substancji stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C wyrażone w postaci liczby tygodni terapii (WOT)	113
Tabela 80.	Liczba pacjentów leczonych PegIFN α w monoterapii lub terapii dwulekowej w latach 2008–2012	117
Tabela 81.	Liczba pacjentów leczonych interferonami (rekombinowanymi i naturalnym) w latach 2008–2014	117
Tabela 82.	Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych z WZW C rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2008–2012 (2008–2014 dla pozostałych IFN)	118
Tabela 83.	Liczba pacjentów z WZW C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2008–2014	119
Tabela 84.	Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020	121
Tabela 85.	Liczba pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020	121
Tabela 86.	Liczebność populacji docelowej (pacjenci leczeni w scenariuszu aktualnym i prognozowanym) w latach 2016–2020	122
Tabela 87.	Kwartalne zużycie TVR i BOC wyrażone w postaci liczby tygodni terapii (WOT) – wartości wykorzystane w oszacowaniach stanu aktualnego	124
Tabela 88.	Liczba pacjentów leczonych TVR i BOC w 2014 roku	125
Tabela 89.	Liczba pacjentów leczonych PegIFN (w monoterapii lub terapii dwulekowej) w 2014 roku	125
Tabela 90.	Liczba pacjentów z WZW C rozpoczynających leczenie w 2014 roku	126
Tabela 91.	Liczba pacjentów oczekujących na leczenie	127
Tabela 92.	Liczebność populacji docelowej - podsumowanie	128

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat kalkulacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego	27
Rysunek 2	Algorytm postępowania diagnostycznego w WZW C	97

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

Tabela 43.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.4	str. 14
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.4	str. 14
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Technologia wnioskowana nie jest obecnie stosowana	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 50
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.4	str. 14
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.3	str. 51
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3	str. 53
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4	str. 56

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 81
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 oraz 12.4	od Tabela 12 do Tabela 26
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2	str. 31–48
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 32
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 32
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5 oraz 12.4	Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.		
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 72
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 72

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

12.1.1. Zestawienie parametrów

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

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

Tabela 44.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Liczebność pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową	Wariant A0	podstawowa (rozdz. 2.5, Tabela 16)	a)
	Wariant A1	minimalna (rozdz. 2.5, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14)	
	Wariant A2	maksymalna (rozdz. 2.5, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14)	
Odsetek pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnej linii	Wariant B0	Osiągnięcie docelowej liczby pacjentów wcześniej leczonych w scenariuszu prognozowanym po wprowadzeniu terapii 3D/2D	w trzecim roku analizy
	Wariant B1		w drugim roku analizy
	Wariant B2		w czwartym roku analizy
Efektywność terapii	Wariant C0	Wartości w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu „Efektywności”. Przyjęto analogiczne założenia jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.	str. 121
	Wariant C1		
Czas trwania terapii	Wariant D0	Rozdz. 2.8, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20	str. 42
	Wariant D1	Maksymalny możliwy czas trwania terapii	
Koszty stanów zdrowia	Wariant E0	Wartości w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu „Dane kosztowe”. Przyjęto analogiczne założenia jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Wariant E1 – koszty minimalne, wariant E2 – koszty maksymalne.	
	Wariant E1		
	Wariant E2		

a) w celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej przeprowadzono obliczenia wymagające przyjęcia licznych założeń mogących mieć wpływ na otrzymane wartości. Przeprowadzenie analiz wrażliwości dla tego parametru pozwala na zbadanie wpływu każdego z nich na wyniki przeprowadzonej analizy. Wartości minimalne oraz maksymalne obliczono na podstawie wyznaczonej minimalnej / maksymalnej liczby osób rozpoczynających leczenie każdą z uwzględnionych terapii.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



12.2. Efektywność interferonów naturalnego i rekombinowanego

W celu uwzględnienia w analizie BIA wszystkich pacjentów z WZW C otrzymujących leczenie, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych interferonami innymi niż pegylowane. W analizie klinicznej [8] oraz analizie ekonomicznej [52] taka grupa pacjentów nie została uwzględniona, ze względu na jej niewielką liczebność (zgodnie z zapisami programu lekowego pozostałe interferony stosuje się w przypadku niemożności stosowania interferonów pegylowanych i w praktyce dotyczy niewielkiej grupy osób). Analizy te nie dostarczają zatem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej grupy leków.

W analizie BIA dane w zakresie efektywności rekombinowanych / naturalnych IFN przyjęto na podstawie odpowiednich ChPL [60, 61]. W przypadku danych dotyczących występowania działań niepożądanych przyjęto, że są one tak samo częste, jak w przypadku terapii PegIFN+RBV. W poniższej tabeli zestawiono informacje odnośnie skuteczności terapii pozostałymi IFN. ChPL dla produktu leczniczego Alfaferone (naturalny IFN) nie przedstawia szczegółowych danych o efektywności leku.

Tabela 53.
Skuteczność pozostałych IFN – dane na podstawie odpowiednich ChPL

Lek	Grupa pacjentów	Skuteczność ^a
Roferon-A (rekombinowany IFN α 2a)	po nawrocie choroby; genotyp 1	30%
	po nawrocie choroby; WZW C ogółem	43%
IntronA (rekombinowany IFN α 2b)	wcześniej nieleczeni, genotyp 1	33%
	wcześniej nieleczeni; genotyp 1, 2 lub 3	47%
	po nawrocie choroby; genotyp 1, 2 lub 3	48,6%

a) trwała/utrwalona odpowiedź wirusologiczna

W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1 skuteczność preparatu IntronA wynosi 33%. Brak jest danych dla populacji chorych z genotypem 4. W grupie wcześniej nieleczonych z genotypem 1, 2 lub 3 skuteczność preparatu IntronA wynosi 47%. W analizie przyjęto skuteczność pozostałych interferonów w populacji wcześniej nieleczonych na podstawie skuteczności preparatu IntronA. Dla chorych z genotypem 4 przyjęto możliwie najwyższą skuteczność spośród raportowanych.

W grupie pacjentów wcześniej leczonych (po nawrocie choroby) z genotypem 1 skuteczność preparatu Roferon-A jest równa 30%. Dla pacjentów z genotypem 4, przyjęto możliwie najwyższą skuteczność spośród raportowanych, tj. dla preparatu IntronA.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie wartości parametrów określających skuteczność pozostałych interferonów przyjętych w niniejszej analizie. Przyjęto, że dane o skuteczności raportowane w ChPL są tożsame z uzyskaniem przez pacjenta SVR24.

Tabela 54.
Skuteczność pozostałych IFN – wartości przyjęte w analizie

Populacja		SVR24
Wcześniejsze leczenie	Genotyp	
wcześniej nieleczeni	1	33,0%
wcześniej nieleczeni	4	47,0%
wcześniej leczeni	1	30,0%
wcześniej leczeni	4	48,6%

12.3. Charakterystyka populacji docelowej

12.3.1. Wstęp

Na potrzeby analizy BIA niezbędne było określenie wartości następujących parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów:

- poziom zwłóknienia choroby,
- podział pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe (pacjenci wcześniejszej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni),
- genotyp wirusa HCV,
- polimorfizm genu interleukiny IL28B.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z polskich badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej (opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 12.4.1).

Na podstawie dostępnych danych oszacowano wartości szukanych parametrów.

12.3.2. Poziom zwłóknienia choroby

Stopień zwłóknienia wątroby ocenia się zazwyczaj w specjalnie opracowanej 5-punktowej skali, gdzie brak zwłóknienia ocenia się jako 0 (F0), a wyrównaną marskość wątroby jako 4 (F4). Parametr ten posłużył do określenia rozkładu populacji docelowej ze względu na zaawansowanie zmian wątrobowych. W analizie BIA ma to wpływ na:

- liczbę osób leczonych terapią trójlekową (kwalifikują się osoby ze zwłóknieniem w stopniu F2 lub więcej),
- efektywność oraz czas trwania terapii (różne wartości w zależności od zaawansowania zwłóknienia),
- koszty stanów zdrowia (im większe zwłóknienie tym wyższe koszty).

W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 9 badań, w których dostępne są dane dotyczące poziomu zwłóknienia wątroby [38, 41, 42, 47, 48, 50, 62–64].

W części z powyższych badań [48, 50, 62, 64] raportowano skumulowane wyniki dla stopni 0–2 oraz 3–4 lub 0–1 oraz 2–4. Ze względu na mniejszą dokładność raportowanych danych wyniki tych badań nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Jak wskazują wyniki odnalezionych badań, wśród pacjentów uprzednio nieleczonych (rozpoczynających I linię terapii) w porównaniu z chorymi wcześniej leczonymi (rozpoczynającymi co najmniej II linię terapii) więcej chorych charakteryzuje się mniej zaawansowanym poziomem zwłóknienia wątroby. W związku z powyższym, finalnie do analizy włączono wyłącznie badania, na podstawie których możliwe było określenie poziomu zwłóknienia wątroby w grupach pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych. W dwóch publikacjach Juszczyk 2005 [41, 42] opisano wyniki tego samego badania. Przedstawiono kolejno dane dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wszystkich biorących udział w badaniu. Na potrzeby analizy zaimplementowano dane bezpośrednio z pierwszej publikacji, zaś na podstawie danych z obu prac wyznaczono stosowne wartości w grupie pacjentów wcześniej leczonych. W badaniu Kaczor 2012 [47] zaawansowanie zmian chorobowych oceniano wg skali Scheuera. W pozostałych źródłach brak jest szczegółowej informacji w tym zakresie. Dane z badań uwzględnionych w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 55.
Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach

Badanie	Liczba osób	Poziom zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Pacjenci wcześniej nieleczeni						
Juszczyk 2005 [42]	288	6,30%	34,70%	40,60%	14,20%	4,20%
Kaczor 2012 ^a [47]	489	3,96%	30,69%	33,66%	17,82%	13,86%
Pacjenci wcześniej leczeni						
Juszczyk 2005 ^b [41, 42]	98	2,77%	24,56%	34,83%	23,75%	14,10%
Kaczor 2012 ^a [47]	205	5,05%	26,26%	31,31%	22,22%	15,15%

a) wartości w badaniu nie sumowały się do 100%, zostały przeskalowane

b) obliczenia własne na podstawie danych o pacjentach wcześniej nieleczonych i pacjentach ogółem

W analizie przyjęto, że struktura populacji ze względu na poziom zwłóknienia wątroby jest niezależna od genotypu wirusa HCV. W rzeczywistości odsetki pacjentów w poszczególnych stopniach zwłóknienia wątroby mogą się różnić w zależności od genotypu wirusa (różnice mogą wynikać z różnic w odpowiedziach na leczenie pacjentów z różnymi genotypami, a co za tym idzie, różnych prawdopodobieństw rozwinięcia powikłań przewlekłego WZW C). Nie zidentyfikowano jednak danych, które pozwoliłyby na zróżnicowanie poziomu zwłóknienia wątroby ze względu na inne czynniki niż wcześniejsze leczenie.

Zgodnie z opisanymi wcześniej (rozdz.1.3 i 1.4) kryteriami włączenia do obecnie obowiązującego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla terapii bezinterferonowej, do leczenia kwalifikują się chorzy ze stopniem zwłóknienia w stopniu co najmniej F1. Jak wskazują odnalezione dane, pomimo zapisów programu leczenia są także pacjenci z brakiem zwłóknienia, tj. w stopniu F0. Uśrednione odsetki z wszystkich trzech badań, które wykorzystano w dalszych obliczeniach, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w obliczeniach analizy

Grupa chorych	Poziom zwłóknienia choroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Wcześniej nieleczeni	5,22%	32,38%	35,52%	16,14%	10,74%
Wcześniej leczeni	3,78%	24,92%	30,43%	23,72%	17,15%

Dla części pacjentów z populacji docelowej, określonych jako pacjenci oczekujący na kontynuację leczenia, przypisano dane o poziomie zwłóknienia wątroby jak dla grupy wcześniej leczonych z powyższej tabeli. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że badania będące źródłem danych dla wartości analizowanego parametru zostały przeprowadzone w czasie gdy nie była dostępna terapia trójlekowa. Zgodnie z kryteriami włączenia do terapii trójlekowej (tylko chorzy z genotypem 1), warunkiem do jej zastosowania jest zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej F2. Przyjęto zatem, że w horyzoncie czasowym niniejszej analizy w grupie wcześniej leczonych wszyscy chorzy mają zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2, zaś na podstawie odnalezionych wartości (Tabela 56) wyznaczono odsetki pacjentów z poziomem zwłóknienia wątroby powyżej F2.

12.3.3. Podział pacjentów na wcześniej leczonych i wcześniej nieleczonych

Na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentów leczonych po raz pierwszy oraz odsetka pacjentów wcześniej leczonych wśród rozpoczynających leczenie. Dane pozwalające na określenie wartości powyższych parametrów odnaleziono w 3 badaniach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania [41, 47, 50] [REDACTED]. Ze względu na fakt, iż wartość otrzymana na podstawie danych w badaniu Domagalski 2013 [50] znacząco odbiegała od pozostałych (58% pacjentów leczonych po raz

pierwszy), nie uwzględniono jej w dalszej analizie. Dokładne wartości raportowane w pozostałych źródłach danych przedstawiono poniżej.

Tabela 57.
Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych chorych na WZW C

Badanie	Liczba badanych	Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych	Odsetek pacjentów wcześniej leczonych
Juszczak 2005 [41]	388	72,53%	27,47%
Kaczor 2012 [47]	586	72,08%	27,92%
Średnia	-	72,41%	27,59%

Wartości w odnalezionych źródłach danych są zbieżne. Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wyznaczono jako średnią wartość z wszystkich uwzględnionych badań ważoną liczbą badanych. Warto zaznaczyć, że wartości w powyższych badaniach są zbieżne z zaprezentowanymi w prezentacji prof. Flisiaka [65], w której wskazano, iż odsetek pacjentów leczonych w I linii terapii wynosi 72%.

Należy pamiętać, że wyznaczony powyżej rozkład pacjentów ze względu na linię terapii pochodzi ze źródeł danych, w których jedynymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi były schematy dwulekowe, tj. PegIFN±RBV (lub IFN±RBV).

W momencie wprowadzenia do programu lekowego na stałe terapii trójlekowej, odsetek pacjentów leczonych w terapii pierwszej linii / kolejnych liniach leczenia najprawdopodobniej uległ zmianie. W związku z tym w dalszych obliczeniach analizy przyjęto, że powyższe wartości są wiarygodne jedynie do połowy roku 2013, tj. do momentu rozpoczęcia refundacji terapii trójlekowej oraz wyłącznie dla terapii PegIFN+RBV.

Dla pacjentów leczonych terapią trójlekową przyjęto, że odsetek osób wcześniej nieleczonych wśród wszystkich leczonych jest równy odsetkowi pacjentów z IL28B T/T (rozdz. 12.3.5). Dla pacjentów leczonych innymi interferonami niż pegylowane (czyli naturalny lub rekombinowany), przyjęto arbitralnie iż pacjenci rozkładają się w stosunku 50/50 pomiędzy wcześniej nieleczonych / wcześniej leczonych.

12.3.4. Genotyp wirusa HCV

Stosowana terapia przeciwwirusowa oraz efektywność terapii zależna jest od genotypu wirusa, stąd w analizie konieczne było określenie odsetka pacjentów z poszczególnymi genotypami wśród osób z przewlekłym WZW C. Dane raportujące częstość występowania poszczególnych genotypów

dostępne były w 12 badaniach (opisanych w 13 pracach) odnalezionych w ramach przeprowadzonych przeszukań [38–41, 43–46, 49, 63, 64, 66, 67] [REDACTED].

W obliczeniach nie wykorzystano danych z badania Juszczyk 2005 [41] z uwagi na fakt, iż przedstawiono w nim wyniki w postaci skumulowanej (odsetek pacjentów z genotypem 1 oraz odsetek pacjentów z pozostałymi genotypami). Wyniki jednego z odnalezionych badań (Panasiuk 2012/2013 [45, 46]) wskazują, iż na przestrzeni lat struktura chorych ze względu na rozkład poszczególnych genotypów zmieniała się. Dodatkowo wyniki tego badania, które miało zasięg ogólnopolski, wskazują, że w województwach warmińsko-mazurskim oraz podlaskim odsetek chorych z genotypem 1 lub 3 jest znacząco różny od odsetka w pozostałych województwach. Z tego względu charakterystyka pacjentów w badaniach obejmujących swoim obszarem region wyłącznie północno-wschodniej Polski nie będzie reprezentatywna dla populacji ogólnopolskiej. Stało się to przyczyną odrzucenia trzech badań. Poniżej przedstawiono wartości z pozostałych badań.

Tabela 58.
Występowanie genotypów WZW C – dane z badań

Badanie	Liczba badanych	Genotyp						
		1, w tym:	1a	1b	2	3	4	Inny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brojer 2007 ^a [39]	74	71,98%	2,67%	69,31%	0,00%	20,00%	5,35%	2,67%
Bura 2012 [38]	169	82,25% ^b	2,96%	77,51%	0,00%	17,16%	0,00%	0,59%
Doszyn 2013 [40]	72	79,17%	<i>b.d.</i>	<i>b.d.</i>	0,00%	16,67%	4,17%	0,00%
Panasiuk 2012/2013 [45, 46]	2930 ^c	85,60%	<i>b.d.</i>	<i>b.d.</i>	0,00%	8,40%	4,70%	1,30%
Tyczyno 2014 [43]	1415	79,65%	<i>b.d.</i>	<i>b.d.</i>	0,07%	11,38%	8,90%	0,00%
Zarębska-Michaluk 2010 [44]	242	81,40%	<i>b.d.</i>	<i>b.d.</i>	0,00%	15,70%	1,65%	1,24%

a) odsetki podane w badaniu dawały łączną sumę 101%, w związku z tym zostały odpowiednio przeskalowane

b) odsetek osób z genotypem 1a oraz 1b jest mniejszy niż odsetek osób z genotypem 1, ze względu na fakt że 1,78% osób określono jako genotyp łączony 1a + 1b. W celu zachowania przejrzystości nie zaprezentowano w tabeli

Odnalezione dane wskazują, że w populacji polskich chorych z przewlekłym WZW C genotyp 1 jest najbardziej rozpowszechniony, zaś w obrębie genotypu 1 większość stanowią pacjenci z genotypem 1b. Ponadto u dużego odsetka osób występuje genotyp 3. Pozostałe z genotypów występują sporadycznie. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z genotypami 1, 2, 3, 4 lub innymi skumulowano wyniki wszystkich dostępnych badań wymienionych powyżej. Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetek chorych z innym genotypem niż 1, 2, 3 lub 4 jest równy zero. Wartości dla pozostałych odsetków uśredniono na podstawie wszystkich badań oraz przeskalowano tak, by ich łączna wartość sumowała się do 100%.

Ponadto dane zawarte w trzech z powyżej przedstawionych badań pozwalają ponadto na wyznaczenie odsetka pacjentów z genotypem 1a oraz 1b wśród chorych z genotypem 1.

Tabela 59.
Występowanie genotypów WZW C – genotypy podstawowe; wartości w analizie

Parametr	GT1	GT2	GT3	GT4
Występowanie genotypów WZW C	83,96%	0,16%	10,30%	5,58%

Tabela 60.
Występowanie genotypów WZW C – podtypy genotypu 1; wartości w analizie

Parametr	Genotyp 1a	Genotyp 1b
Występowanie podtypów genotypu 1 WZW C	9,84%	90,16%

12.3.5. Polimorfizm genu interleukiny IL28B

Zgodnie z zapisami programu lekowego dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, u których możliwe jest stosowanie TVR lub BOC, konieczne jest stwierdzenie obecności genu interleukiny IL28 określonego jako T/T. W analizie BIA oszacowano wartość tego parametru w celu określenia odsetka osób ze zwłóknieniem w stopniu co najmniej F2+, który będzie kwalifikować się do programu lekowego.

Oceny polimorfizmu IL28B u pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce dokonano w 4 badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonych przeszukań [48–51]. Badania Mach 2011 [48] oraz Mach 2012 [62] obejmują najprawdopodobniej tę samą grupę pacjentów. Do obliczeń wykorzystano dane z pierwszego z nich ze względu na fakt, iż obejmuje bardziej liczną grupę. [REDACTED]. W obliczeniach wykorzystano wszystkie z dostępnych danych. Szczegółowe wartości oraz obliczony na tej podstawie średni rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne genotypy, który uwzględniono w obliczeniach analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Polimorfizm IL28B – dane z badań oraz wartość przyjęta w analizie

Badanie	Liczba osób	Polimorfizm IL-28B			Uwagi
		C/C	C/T	T/T	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Domagalski 2013 [50]	293	27,10%	56,40%	16,50%	Genotyp 1 lub 4
Kozłowski 2012 [49]	97	21,00%	59,00%	20,00%	Genotyp 1
	12	33,00%	50,00%	17,00%	Genotyp 4
	17	42,00%	46,00%	12,00%	Genotyp 3
Mach 2011 [48]	260	30,00%	46,92%	23,08%	Genotyp 1b
Wartość średnia	-	28,65%	52,03%	19,32%	-

12.4. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

12.4.1. Źródła danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy rozważano wykorzystanie następujących źródeł danych:

- polskie badania epidemiologiczne, badania obserwacyjne oraz rejestry odnalezione w ramach przeszukania w bazie Medline (przez Pubmed [68]) oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL [69]),
- dane epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny (PZH [12]),
- oszacowania ekspertów z dziedziny leczenia WZW C [65],
[REDACTED]
[REDACTED]
- dane sprzedażowe raportowane przez NFZ [70–75, 58].

Ze względu na różnorodny charakter potencjalnych źródeł danych oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano w dwóch podejściach:

- podejście epidemiologiczne,
- podejście „sprzedażowe”.

W pierwszym z nich w pierwszej kolejności wykorzystano dane z badań epidemiologicznych, które posłużyły do wyznaczenia liczby chorych z WZW C w Polsce. Następnie zgodnie z przyjętą metodyką podjęto próbę wyznaczenia liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego. W drugim z nich, na podstawie danych o wielkości sprzedaży, skupiono się na wyznaczeniu liczby osób leczonych w programie lekowym za pomocą dostępnych opcji terapeutycznych. Finalnie obliczenia wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w oparciu o podejście sprzedażowe szacowania liczebności populacji docelowej ze względu na fakt, że dane epidemiologiczne nie pozwalają na wyznaczenie liczby chorych z faktycznie zdiagnozowaną chorobą, u których stosowana jest terapia przeciwwirusowa.

Poniżej dokonano krótkiej charakterystyki dostępnych źródeł danych. W kolejnych rozdziałach przedstawiono szczegółowo dostępne dane wraz z przeprowadzonymi obliczeniami.

Dane dotyczące chorobowości przewlekłego WZW typu C

W celu odnalezienia danych dotyczących występowania przewlekłego WZW C w Polsce przeprowadzono przeszukanie w bazach Medline oraz GBL. Ze względu na fakt, że chorobowość i charakterystyka pacjentów z WZW C różnią się pomiędzy państwami (Messina 2014 [76], Mohd 2013 [77]) w przeszukaniu skupiono się na odnalezieniu polskich badań, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie liczby chorych oraz określenie ich charakterystyki. Szczegółową strategię zastosowaną w bazach Medline oraz GBL wraz z wynikami przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline

№	Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]
55	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]
57	[REDACTED]	[REDACTED]
58	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]
81	[REDACTED]	[REDACTED]
82	[REDACTED]	[REDACTED]
83	[REDACTED]	[REDACTED]
84	[REDACTED]	[REDACTED]
85	[REDACTED]	[REDACTED]
86	[REDACTED]	[REDACTED]
87	[REDACTED]	[REDACTED]
88	[REDACTED]	[REDACTED]
89	[REDACTED]	[REDACTED]
90	[REDACTED]	[REDACTED]
91	[REDACTED]	[REDACTED]
92	[REDACTED]	[REDACTED]
93	[REDACTED]	[REDACTED]
94	[REDACTED]	[REDACTED]
95	[REDACTED]	[REDACTED]
96	[REDACTED]	[REDACTED]
97	[REDACTED]	[REDACTED]
98	[REDACTED]	[REDACTED]
99	[REDACTED]	[REDACTED]
100	[REDACTED]	[REDACTED]



Dane sprzedażowe raportowane przez NFZ

Zgodnie z wymogami ustawy refundacyjnej od połowy roku 2012 na stronach NFZ dostępne są dane dotyczące wielkości sprzedaży poszczególnych leków, z uwzględnieniem sprzedaży ich poszczególnych opakowań. Dane te dostępne są także za pośrednictwem Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro [32]). We wcześniejszym okresie, tj. do połowy roku 2012 dane raportowane przez NFZ były raportowane w inny sposób (nie raportowano sprzedaży poszczególnych opakowań a jedynie wartość refundacji substancji wyrażone w złotych). W latach 2011–2012 (do połowy roku) przedstawiano dane o wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych (nazywanych w tamtym czasie terapeutycznymi programami zdrowotnymi) bądź chemioterapii – dane te przedstawione są w postaci kwoty refundacji. Dane o wartości sprzedaży wybranych substancji czynnych (generujących najwyższe koszty dla płatnika publicznego) za lata 2008–2010 znajdują się w rocznych sprawozdaniach z działalności NFZ. Powyższe dane posłużyły do wyznaczenia udziałów między interferonami stosowanymi w WZW typu B i C oraz chemioterapii.

12.4.2. Analiza danych

12.4.2.1. Podejście epidemiologiczne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 5 polskich badań epidemiologicznych dotyczących występowania WZW C [80–84] oraz jeden przegląd badań (Stępień 2011 [78]). Dodatkowo do analizy włączono 9 badań [85–93] pochodzących z referencji w odnalezionych badaniach (głównie z przeglądu Stępień 2011, w którym oceniano wiarygodność badań określających chorobowość WZW C w Polsce). W odnalezionych badaniach rozpowszechnienie raportowano w odniesieniu do całego kraju bądź określonego obszaru Polski. Ponadto w części badań grupę

odniesienia z założenia stanowili pacjenci nie pochodzący z populacji ogólnej, a będący np. dawcami krwi.

Diagnostyka WZW C opiera się na wykryciu w pierwszej kolejności przeciwciał anti-HCV za pomocą metod immunologicznych, a następnie wykazaniu obecności HCV RNA (badanie uzupełniające). Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Roboczej dotyczącymi diagnozowania WZW C [94] próbki pobrane do badań wykrywających przeciwciała anti-HCV, których wynik był reaktywny, należy zbadać powtórnie. Dla próbek powtarzalnie reaktywnych (czyli takich dla których uzyskano przynajmniej dwukrotnie pozytywne wyniki testu przesiewowego) należy wykonać badanie uzupełniające. Badanie uzupełniające polega na wykryciu obecności RNA wirusa HCV (badanie molekularne), którego wystąpienie jest dowodem czynnego zakażenia i stanowi podstawę do podjęcia decyzji o kwalifikacji od leczenia pacjenta. Wykonanie testu potwierdzającego czynne zakażenie jest istotne, gdyż obecność przeciwciał anti-HCV świadczy o kontakcie pacjenta z wirusem, ale niekoniecznie oznacza aktywne zakażenie. Szacuje się, że około 20–40% ostrych zakażeń anti-HCV ustępuje spontanicznie i nie wymaga leczenia. [21, 83] Algorytm postępowania w diagnozowaniu HCV przedstawiono poniżej (Rysunek 2). Warto zaznaczyć, że algorytm ten jest zbliżony z innymi opublikowanymi w ostatnim czasie wytycznymi postępowania w zakresie diagnostyki WZW C [83]. Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z wartościami raportowanego występowania przeciwciał anti-HCV przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

Rysunek 2
Algorytm postępowania diagnostycznego w WZW C

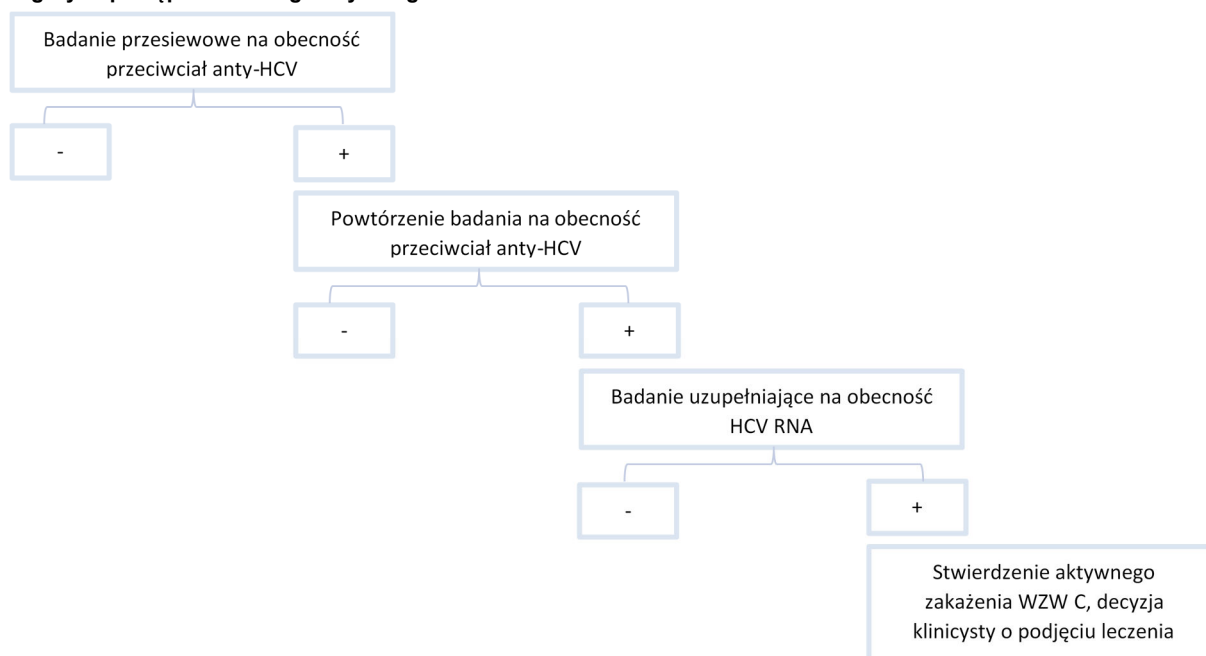


Tabela 64.
Współczynniki występowania przeciwciał anti-HCV w odnalezionych badaniach epidemiologicznych

Badanie	Populacja, zasięg badania	Liczba badanych	Liczba pacjentów z anti-HCV	Odsetek pacjentów z anti-HCV
Aniszewska 2009 [85]	Kobiety ciężarne	544	11	2,02%
Bielawski 2000 [86]	Populacja ogólna, mieszkańcy z Trójmiasta	2561	48	1,87%
Borzęcka 2007 [87]	Populacja ogólna, mieszkańcy opolszczyzny	143	3	2,10%
Braczkowska 2006 [93]	Studenci, województwo śląskie	1083	17	1,57%
		17 ^a	3 ^a	0,46% ^a
Czerwiński 2007 [88]	Zmarli potencjalni dawcy narządów	2857	73	2,60%
Flisiak 2011 [82]	Pacjenci i pracownicy ochrony zdrowia, ogólnopolskie	18 233	354	1,94%
Gańczak 2009 [89]	Pacjenci oddziałów zabiegowych w latach 2006–2007, Szczecin	400	6	1,50%
Gańczak 2009a [90]	Pacjenci oddziałów zabiegowych w latach 2008–2009, zachodniopomorskie	1652	14	0,85%
Godzik 2012 [83]	Pełnoletni pacjenci hospitalizowani na oddziałach chirurgii ogólnej i urazowo-ortopedycznej (w 5 woj.) oraz na oddziałach laryngologicznych (w 1 woj.), ogólnopolskie	4 822	92	1,91%
		92 ^a	46 ^a	0,95% ^a
Hartbel 2012 [84]	Osoby starsze (w wieku powyżej 65 lat)	3 862	112	2,93%
Kowalska 2004 [92]	Studenci, województwo śląskie	350	9	2,57%
Kryczka 2006 [81]	Pacjenci przyjęci na oddział w latach 2000–2005 z powodu ostrej choroby zakaźnej lub podejrzenia o chorobę zakaźną, u których wcześniej nie badano anti-HCV	3 223	51	1,58%
Ślusarczyk 2012 [80]	Pracownicy ochrony zdrowia (POZ) z dwóch warszawskich szpitali, ochotnicy	961	16	1,66%
Zagożdżon 2009 [91]	Pracownicy ochrony zdrowia, województwo pomorskie	4 248	56	1,32%

a) drugi pomiar anti-HCV

Raportowane rozpowszechnienie anti-HCV różni się między badaniami, odpowiednie wartości wahają się od 0,85% do 2,93%. Najwyższy odsetek pacjentów z anti-HCV odnotowano w grupie osób starszych (powyżej 65 lat, 2,93%), natomiast najniższy odsetek raportowano w grupie pacjentów oddziałów zabiegowych w województwie zachodniopomorskim (0,85%). Zaobserwowane różnice są najprawdopodobniej dziełem przypadku, gdyż, jak wskazują wyniki części z odnalezionych badań, w których dokonano analizy w podgrupach, występowanie anti-HCV nie jest zależne od wieku i położenia geograficznego [83]. Czynnikiem różnicującym dla obecności anti-HCV mogą być płeć lub liczba przebytych zabiegów chirurgicznych. Większość odnalezionych badań przeprowadzona została w grupie niereprezentatywnej dla populacji ogólnej Polski (m.in. studentów, ochotników, kobiet w ciąży, dawców krwi i organów, wszystkie te grupy ze względu na płeć, wiek bądź stan zdrowia nie

odpowiadają strukturze populacji ogólnej), w związku z czym ich wykorzystanie w oszacowaniu chorobowości WZW C w Polsce może wiązać się ze znacznym stopniem niepewności co do poprawności w zakresie uzyskanych wyników.

W większości odnalezionych badań obecność anty-HCV sprawdzano najprawdopodobniej za pomocą jednokrotnego testu przesiewowego. Zgodnie z przedstawionymi powyżej rekomendacjami Polskiej Grupy Roboczej zalecane jest, by każda próbka reaktywna w pierwszym oznaczeniu została zbadana powtórnie. Podobne zalecenia stosuje większość producentów testów do badania przeciwciał anty-HCV. [94] Dopiero powtórne reaktywne oznaczenie testu uznaje się za wynik dodatni. Jedynie w dwóch z odnalezionych badań dokonano dwóch pomiarów przeciwciał anty-HCV u pacjentów, u których pierwszy test był reaktywny (Brackowska 2006 oraz Godzik 2012). Dwukrotny reaktywny wynik testu przesiewowego uzyskano u 5 z 17 pacjentów w badaniu Brackowska 2006 oraz u 46 z 92 pacjentów w badaniu Godzik 2012. Oznacza to, że u około połowy pacjentów z jednokrotnym wynikiem reaktywnym potwierdzona zostaje obecność przeciwciał anty-HCV. Fałszywie dodatnie wyniki testu mogą być następstwem np. szczepień przeciw grypie.

Dwa spośród odnalezionych badań (Godzik 2012 [83] oraz Flisiak 2011 [82]) przeprowadzone zostały na dużych reprezentatywnych grupach pacjentów. Oba badania wskazały zbliżone odsetki występowania przeciwciał anty-HCV przy jednokrotnym ich oznaczeniu. Do badania Godzik 2012 włączono 4822 osoby pełnoletnie hospitalizowane w oddziałach chirurgii ogólnej i urazowo-ortopedycznej oraz w oddziale laryngologicznym. Dobrana do badania grupa nie była stronnicza ze względu na ryzyko zakażenia wirusem WZW C. W jednokrotnym oznaczeniu przeciwciał anty-HCV testem ELISA ich obecności stwierdzono u 92 osób (1,91%). W badaniu Flisiak 2011 wzięło udział 26 057 osób będących pacjentami bądź pracownikami służby zdrowia. Większość z nich (18 233) wypełniła dodatkowo anonimowy kwestionariusz dotyczący czynników ryzyka zakażenia WZW C i ta grupa była przedmiotem analizy. Obecność przeciwciał anty-HCV po jednokrotnym wykonaniu testu wykryto u 354 osób (1,94%). Wyniki obu badań przedstawiają zbieżne wyniki w zakresie odsetka osób z anty-HCV, jednak w dalszej analizie wykorzystano jedynie wyniki badania Godzik 2012, ze względu na fakt, iż w tym badaniu wyznaczono odsetek osób z anty-HCV w dwóch pomiarach. Zgodnie z wynikami badania, obecność anty-HCV potwierdzono u 46 osób spośród wcześniej jednokrotnie reaktywnych, co stanowi 0,95% osób z badanej grupy. Po przeprowadzeniu standaryzacji wskaźnika rozpowszechnienia przeciwciał anty-HCV (w ramach badania Godzik 2012) do populacji Polski z 2010 otrzymano wartość równą 0,86%.

Zgodnie z przytoczonym wcześniej algorytmem diagnozowania, dla próbek powtarzalnie reaktywnych (czyli takich, dla których uzyskano przynajmniej dwukrotnie pozytywne wyniki testu przesiewowego) należy wykonać badanie uzupełniające na obecność wirusii HCV RNA. Nie zidentyfikowano badań, w których przeprowadzono badanie na obecność HCV RNA u osób, u których dwukrotnie wykryto przeciwciała anty-HCV. W pięciu [80–82, 86, 87] z odnalezionych badań sprawdzano obecność HCV RNA u pacjentów z pozytywnym jednokrotnym wynikiem anty-HCV. Wyniki tych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Wyniki badań określających obecność wirerii HCV RNA u pacjentów z anty-HCV(+)

Badanie	Liczba pacjentów z anty-HCV(+)	Liczba pacjentów z HCV RNA(+)	Odsetek pacjentów z czynnym zakażeniem
Bielawski 2000 [86]	48	31	64,58%
Borzęcka 2007 [87]	3	3	100,00%
Flisiak 2011 [82]	354	110	31,07%
Kryczka 2006 [81]	44	31	70,45%
Ślusarczyk 2012 [80]	16	3	18,75%
Średnia	x	x	38,28%^a

a) średnia ważona liczebnościami pacjentów w poszczególnych badaniach

Odsetek pacjentów z czynnym zakażeniem WZW C spośród pacjentów o jednokrotnym pozytywnym wyniku badania przeciwciał anty-HCV różni się między badaniami i wynosi od około 18% do około 70% (w jednym badaniu wartość wyniosła 100%, przy czym przeciwciała anty-HCV wykryto w tym badaniu tylko u 3 osób). Nie zidentyfikowano przyczyn powyższych różnic, a rzeczywista wartość powyższego parametru wśród wszystkich zdiagnozowanych pozostaje nieznana. Na podstawie wyznaczonej wartości średniej wszystkich odnalezionych badań stwierdzono, że średnio u około 38,28% pacjentów z dodatnim anty-HCV stwierdza się obecność wirerii HCV RNA.

Zgodnie z polskimi danymi demograficznymi liczba dorosłych osób w Polsce wynosi obecnie około 31,5 mln [95]. Przyjmując odsetek pacjentów z dwukrotnie reaktywnym wynikiem testu przesiewowego na podstawie badania Godzik 2012 (0,86%) oraz wykorzystując średni odsetek pacjentów z obecnością wirerii HCV RNA wśród pacjentów reaktywnych (38,28%) otrzymano, że liczba dorosłych z WZW C w Polsce wynosi około 103 tys. (Tabela 66).

Tabela 66.
Liczba pacjentów z WZW C w Polsce na podstawie badań epidemiologicznych (rok 2013)

Parametr	Wartość	Liczba osób
Liczebność osób dorosłych w Polsce	x	31 500 297
Liczba pacjentów z dwukrotnie pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-HCV	0,86% ^a	270 903
Liczba pacjentów z obecnością HCV RNA	38,28%	103 701

a) standaryzowany współczynnik do populacji Polski w 2010 roku (Godzik 2012)

Ze względu na znaczne rozbieżności w zakresie odsetka osób z wykrywalnym anty-HCV oraz HCV RNA w odnalezionych badaniach, rzeczywista liczba osób z WZW C w Polsce może być różna niż wyznaczona na podstawie badań epidemiologicznych. Dodatkowo należy podkreślić, że rzeczywista wykrywalność WZW C jest mniejsza i najpewniej duża liczba osób żyje z nierozpoznanym zakażeniem WZW C. Wpływ na brak rozpoznania może mieć fakt, iż choroba przez wiele lat może rozwijać się bezobjawowo i pacjenci nie mają podstaw do przeprowadzenia testu wykrywającego zakażenie. [78, 83] Z informacji podanych w trakcie posiedzenia Sejmowej Komisji Zdrowia w dniu 23 października 2012 [96] roku wynika, że w Polsce żyje około 230 tysięcy osób z aktywną wirerią HCV

nieświadomych swojego zakażenia. Osoby z niewykrytym zakażeniem nie są poddane odpowiedniej terapii przeciwwirusowej i stanowią potencjalne źródło zakażenia dla innych. Zgodnie z szacunkami Polskiej Grupy Ekspertów HCV w Polsce [97] około 200 tys. dorosłych wymaga zdiagnozowania i leczenia (do niedawna mówiło się nawet o 700 tys. przypadkach WZW C [21]). Jedynie u około 30–55 tys. osób udało się wykryć zakażenie w okresie dostępności terapii WZW C. [21, 98]

Przytoczone opinie ekspertów oraz przedstawiane w oficjalnych dokumentach dane dotyczące chorobowości WZW C w Polsce wskazują, że w procesie szacowania liczebności populacji docelowej oprócz wyznaczenia ogólnej liczby osób chorych należy uwzględnić aspekt ogólnej dostępności do diagnostyki oraz jej skuteczność. Odnalezione w trakcie prac nad analizą źródła danych nie pozwalają na wyznaczenie odsetka osób faktycznie zdiagnozowanych. Zwraca uwagę rozbieżność pomiędzy wnioskami wynikającymi z badań epidemiologicznych a opinią ekspertów odnośnie liczby chorych w Polsce. Liczba osób faktycznie zdiagnozowanych przytaczana na podstawie opinii ekspertów również nie jest jednoznaczna.

Nie odnaleziono danych (w postaci badań czy rejestrów) pozwalających na określenie liczby lub odsetka chorych objętych leczeniem spośród zdiagnozowanych. Powołując się na opinię eksperta z dziedziny chorób zakaźnych prof. dr hab. Flisiaka [65] rocznie w Polsce leczonych jest około 3000 pacjentów. W innym opracowaniu tego autora [99] szacuje się, że w roku 2014 z około 200 tys. osób chorych na WZW C jedynie 30 tys. jest zdiagnozowanych, natomiast leczonych jest jedynie około 2500 z nich. Dodatkowym źródłem danych raportującym liczbę pacjentów leczonych jest opublikowana na stronach AOTM analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla telaprewiru w leczeniu przewlekłego WZW C. [100] Autorzy opracowania oszacowali, że liczba chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego od 2009 roku stabilizuje się na poziomie około 6000 pacjentów rocznie. Część informacji dotycząca metodyki cytowanej analizy nie jest prezentowana w postaci jawnej i w związku z tym wiarygodność przeprowadzonych obliczeń nie została oceniona przez autorów niniejszej analizy.

Dane PZH

Dynamikę występowania WZW C w Polsce można określić na podstawie danych o zgłoszonych rozpoznanych przypadkach raportowanych w dwutygodniowych oraz rocznych biuletynach Państwowego Zakładu Higieny („Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”) [12]. Meldunki epidemiologiczne publikowane są od 1997 roku, odkąd WZW C rejestrowane jest jako odrębna jednostka chorobowa. Do roku 2005 zgłaszano wyłącznie przypadki objawowe, od roku 2006 zaczęto rejestrować wszystkie nowo wykryte przypadki zakażenia WZW C (niezależnie od obecności objawów klinicznych). Od 2009 roku kwalifikowanie zgłoszeń WZW C odbywa się równocześnie w oparciu o dwie definicje (z roku 2005 – wykazywane jedynie zachorowania objawowe, z roku 2009 – przypadki objawowe i bezobjawowe z uściślonym kryterium laboratoryjnym). Podwójne raportowanie ma na celu zapewnienie porównywalności z danym z lat wcześniejszych.

Poniżej przedstawiono dane PZH dotyczące liczby zgłaszanych przypadków WZW C wg definicji przypadku z 2005 (Tabela 67) i 2009 (Tabela 68) roku.

Tabela 67.
Liczba zachorowań na WZW C na podstawie danych PZH wg definicji z 2005 roku [12]

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność (na 100 tys.)
	I	II	III	IV		
1997	181	280	303	354	1064	2,58 ^a
1998	375	461	389	485	1710	4,42
1999	451	486	444	607	1988	5,14
2000	572	527	441	546	2086	5,40
2001	475	564	425	489	1953	5,05
2002	477	493	457	551	1978	5,17
2003	543	525	491	696	2255	5,9
2004	521	530	480	626	2157	5,65
2005	715	815	700	767	2997	7,85
2006	687	710	758	794	2949	7,73
2007	767	651	579	756	2753	7,22
2008	583	626	514	630	2353	6,17
2009	522	450	490	477	1939	5,08
2010	509	527	520	555	2111	5,53
2011	522	561	584	671	2338	6,07
2012	555	588	518	631	2292	5,95
2013	583	714	646	758	2701	7,02
Suma	-	-	-	-	37 642	-

a) zapadalność dla WZW C bez koinfekcji z WZW B

Tabela 68.
Liczba zachorowań na WZW C na podstawie danych PZH wg definicji z 2009 roku [12]

Rok	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność (na 100 tys.)
	I	II	III	IV		
2009	430	463	523	475	1891	4,96
2010	519	552	541	566	2178	5,57
2011	500	530	553	658	2241	5,82
2012	526	604	488	647	2265	5,88
2013	550	678	625	789	2642	6,86
Suma	-	-	-	-	11 217	-

Roczna liczba zgłaszanych przypadków WZW C wahała się od około 2000 rocznie w latach 2000–2004 do około 3000 rocznie w latach 2005–2007, w następnych latach ich liczba ponownie spadła (wg

definicji z 2005 roku). Łącznie w latach 1997–2013 zgłoszono 37 642 przypadki objawowego WZW C, w tym ujęte są zakażenia nowe, jak również nabyte w przeszłości, ale wcześniej niewykryte. Od 2009 roku, w którym uściślono definicję klasyfikacji przypadków w oparciu o kryteria laboratoryjne, odnotowuje się nieznaczny systematyczny wzrost liczby rocznych zachorowań WZW C od 1891 przypadków w 2009 roku do 2642 przypadków w roku 2013. Łącznie w latach 2009–2013 zgłoszono 11 217 przypadków objawowego i bezobjawowego WZW C. Warto zaznaczyć, że liczba nowo rozpoznanych przypadków jest zbliżona bez względu na wykorzystywaną definicję.

Biorąc pod uwagę prezentowane dane dotyczące zapadalności, stwierdza się że w ciągu ostatnich 17 lat, tj. od początku zbierania danych liczba nowo zdiagnozowanych przypadków wyniosła niespełna 40 tys. Wartość ta wpisuje się w podawaną przez ekspertów liczbę chorych z faktycznie zdiagnozowanym WZW C (około 30–55 tys.).

Podejście epidemiologiczne – podsumowanie

Wyznaczona liczba chorych z WZW C w Polsce na podstawie polskich badań epidemiologicznych wynosi około 103 tys. osób. Wartość ta jest około dwukrotnie niższa niż wskazywana przez ekspertów z dziedziny leczenia tej choroby. Dane epidemiologiczne nie pozwalają na wyznaczenie liczby chorych z faktycznie zdiagnozowaną chorobą. Jak wskazują eksperci, liczba osób z faktycznie zdiagnozowaną chorobą jest znacznie niższa, niż wynikająca bezpośrednio z badań, przy czym nie zidentyfikowano danych pozwalających na przeprowadzenie dokładnych oszacowań w tym zakresie. Liczba osób leczonych w ramach programu lekowego szacowana jest na około 2,5 do 3 tys. pacjentów. Jednocześnie liczba ta oparta jest w głównej mierze na szacunkach ekspertów.

12.4.2.2. Podejście sprzedażowe

Dostępne są dwa źródła danych, raportujących zużycie leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C w Polsce:



- dane dotyczące wielkość lub wartość sprzedaży leków raportowane na stronach NFZ:
 - od lipca 2012 roku comiesięczne dane dotyczące wartości wykonywanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii; dane te dostępne są również poprzez bazę IKARPro [32],
 - od stycznia 2011 do czerwca 2012 roku dane dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (wartości kwotowe) [73, 74],
 - w latach 2008–2010 roczne sprawozdania z działalności NFZ, w których dostępne są informacje o 15 substancjach czynnych generujących najwyższe koszty w ramach programów terapeutycznych [70–72].

Dane sprzedażowe NFZ

Do końca roku 2010 dane te nie były prezentowane w sposób szczegółowy. W odnalezionych rocznych sprawozdaniach z działalności NFZ w latach 2008–2010 [70–72] przedstawiano wielkość refundacji dla leków, których refundacja generowała najwyższe koszty dla płatnika publicznego. Wśród nich znajdowały się w tym czasie interferony pegylowane. Dane dotyczące wartości refundacji przedstawiono poniżej (Tabela 70).

Od roku 2011 do połowy roku 2012 publikowane były dane dotyczące wartości wykonanych świadczeń w podziale na poszczególne substancje (bez podziału na poszczególne preparaty) [73, 74]. Dostępne dane pozwalają na wyróżnienie wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych w programach terapeutycznych (kod świadczenia 5.08.04.xxx) oraz chemioterapii (kod świadczenia 5.08.03.xxx). Dane zostały przedstawione poniżej (Tabela 71).

Od lipca 2012 roku dostępne są informacje dotyczące wielkości refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań refundowanych przez NFZ preparatów [74, 75]. Poniżej (Tabela 72) przedstawiono omawiane wartości.

Tabela 70.

Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystanych w programach terapeutycznych w latach 2008–2010 na podstawie danych NFZ [zł]

Substancja	2008	2009	2010
Peginterferonum α2a	67 766 285	72 647 905	83 049 930
Peginterferonum α2b	38 515 161	36 285 120	31 828 813

Zaprezentowane w tej tabeli wartości dotyczą łącznej sprzedaży we wszystkich wskazaniach, w jakich PegIFNα być stosowane

Tabela 71.

Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w okresie od stycznia 2011 roku do czerwca 2012 roku na podstawie danych NFZ [zł]

Kod świadczenia	Nazwa	2011	I połowa 2012
Terapeutyczne programy zdrowotne			
5.08.04.0000166	INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	3 094 560	1 487 440
5.08.04.0000167	INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	306 680	128 520
5.08.04.0000168	INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	469 018	7 955
5.08.04.0000169	INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	231 220	21 549
5.08.04.0000191	PEGINTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	84 109 346	39 725 031
5.08.04.0000192	PEGINTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0,001 MG	25 700 721	12 774 005
Katalog chemioterapii			
5.08.03.0000384	INTERFERONUM ALFA-2A - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1 740 855	903 557

Kod świadczenia	Nazwa	2011	I połowa 2012
5.08.03.0000385	INTERFERONUM ALFA-2B - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	945 555	607 364
5.08.03.0000387	INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	910 680	384 340
5.08.03.0000388	INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 I.U.	1 175 920	502 080

Zaprezentowane w tej tabeli wartości dotyczą łącznej sprzedaży we wszystkich wskazaniach, w jakich poszczególne leki mogą być stosowane

Tabela 72.

Wielkość refundacji [zł] oraz liczba sprzedanych opakowań preparatów stosowanych w leczeniu WZW C od lipca 2012 roku do grudnia 2013 roku na podstawie danych NFZ [74, 75]

Substancja	Kod EAN	Wielkość refundacji		Liczba sprzedanych opakowań	
		II połowa 2012	2013	II połowa 2012	2013
Interferonum alfa	5909990861118	1469435	2711620	11004	22647
Interferonum alfa	5909990861217	22461	18753	65	78
Interferonum alfa-2a	5909990465118	270169	1160106	21387	21448
Interferonum alfa-2a	5909990465316	352752	434987	3761	4101
Interferonum alfa-2a	5909990465415	608315	1317134	4351	8114
Interferonum alfa-2b	5909990004805	0	0	0	0
Interferonum alfa-2b	5909990858118	500366	1482708	1415	4797
Interferonum alfa-2b	5909990858217	57761	169225	319	305
Peginterferonum alfa-2a	5909990881192	2558447	7403795	3796	12252
Peginterferonum alfa-2a	5909990881260	20269140	54326894	19795	67183
Peginterferonum alfa-2a	5909990984718	2340999	4994163	3234	8183
Peginterferonum alfa-2a	5909990984817	17947311	29378727	19359	36351
Peginterferonum alfa-2a	5902768001013	0	0	0	0
Peginterferonum alfa-2b	5909991039110	227145	575373	779	1949
Peginterferonum alfa-2b	5909991039219	2911301	5432088	3711	7650
Peginterferonum alfa-2b	5909991039318	2994735	5166263	5829	10976
Peginterferonum alfa-2b	5909991039417	2631390	4261222	2571	4836
Peginterferonum alfa-2b	5909991039516	3071929	5320775	4880	9006
Ribavirinum	5909990999828	2997	2277	728	137
Ribavirinum	5909990043798	0	0	0	0
Ribavirinum	5909990996223	0	4553	0	23
Telaprevirum	5909990916436	0	30131436	0	3516
Boceprevirum	5909990896325	0	7810146	0	549

Zaprezentowane w tej tabeli wartości dotyczą łącznej sprzedaży we wszystkich wskazaniach, w jakich poszczególne leki mogą być stosowane

W celu porównania analizowanych zestawów danych, na podstawie liczby sprzedanych opakowań oraz danych dotyczących dawkowania poszczególnych leków wyznaczono liczbę sprzedanych tygodni terapii dla poszczególnych substancji czynnych ([REDACTED])

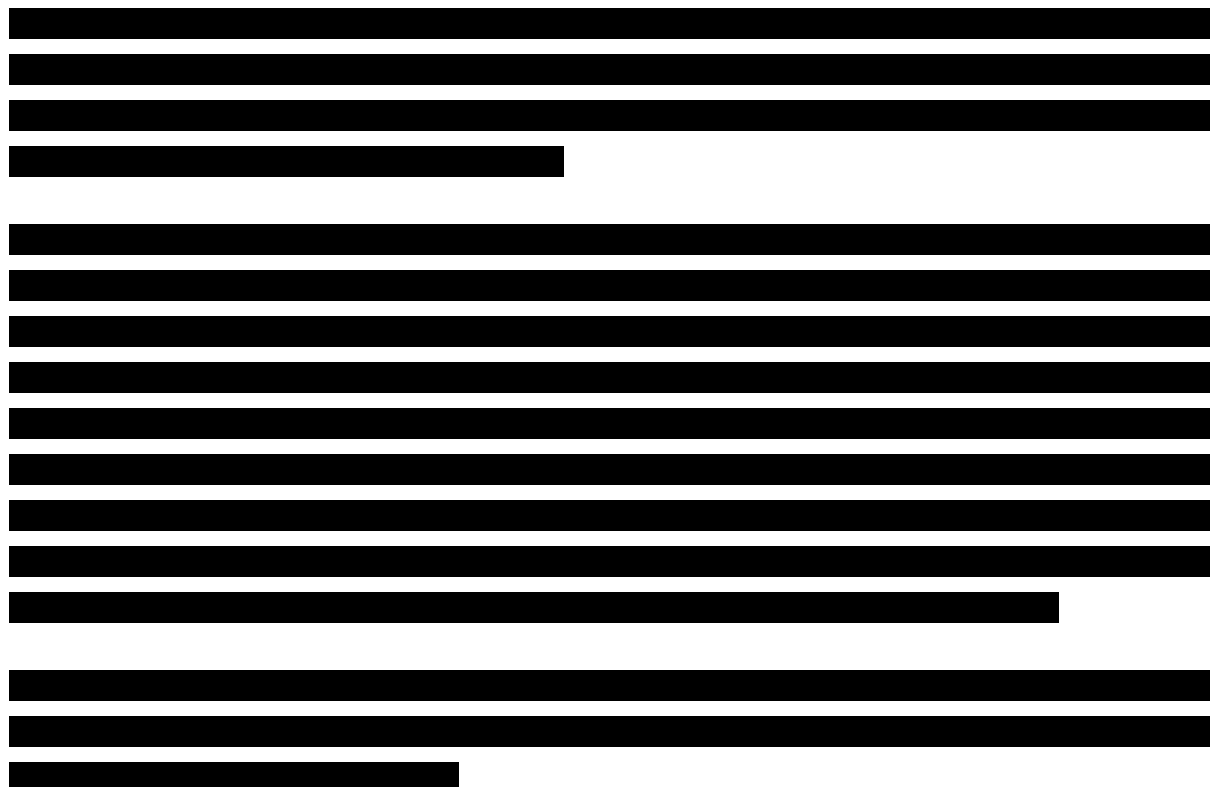
[REDAKTOWANE]). W przypadku danych NFZ z okresu 2008–połowa 2012, gdy dostępne dane obejmują wyłącznie wartość sprzedaży, liczbę WOT wyznaczono przy uwzględnieniu dawkowania oraz cen poszczególnych substancji.

Wyznaczenie liczby WOT [REDAKTOWANE]

W celu wyznaczenia liczby WOT na podstawie danych sprzedażowych wykorzystano informacje o wielkości poszczególnych opakowań oraz dawkowaniu poszczególnych substancji. Dla PegIFN α 2b oraz PegIFN α 2a przyjęto, że każde opakowanie wystarcza na tydzień terapii. Założenie to uwzględnia różnice w dawkowaniu poszczególnych peginterferonów α . W przypadku pozostałych interferonów (rekombinowanych i naturalnego), które mogą być stosowane w leczeniu WZW (typu B lub C) oraz w chemioterapii, dawkowanie różni się w zależności od wskazania. Ze względu na brak możliwości wyróżnienia liczby opakowań sprzedanych w poszczególnych wskazaniach liczbę sprzedanych tygodni terapii wyznaczono przy założeniu, że tygodniowa terapia interferonami rekombinowanymi oraz interferonem naturalnym odpowiada zużyciu 9 mln j.m. (co odpowiada dawkowaniu w WZW C, które jest jednym z najniższych dawkowań, więc takie podejście co najwyżej zawyży liczbę sprzedanych tygodni terapii). Tygodniowe zużycie telaprewiru i boceprewiru wyznaczono jednoznacznie na podstawie schematów dawkowania tych leków (odpowiednio 42 i 84 tabletki tygodniowo), co po skompilowaniu z wielkościami dostępnych opakowań oznacza, że jedno opakowanie telaprewiru wystarcza na tydzień (opakowanie zawierające 42 tabl.) bądź 4 tygodnie (opakowanie zawierające 168 tabl.) terapii, zaś opakowanie boceprewiru wystarcza na 4 tygodnie terapii.

[REDAKTOWANE] Do połowy 2012 roku dostępne są jedynie dane dotyczące kwoty refundacji. W celu wyznaczenia liczby WOT na podstawie tych danych wyznaczono łączną liczbę sprzedanych jednostek przy uwzględnieniu wyceny poszczególnych leków na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych w całym analizowanym okresie. Liczbę sprzedanych opakowań IFN oszacowano na podstawie liczby sprzedanych jednostek z uwzględnieniem udziałów poszczególnych IFN w rynku na podstawie danych z roku 2013 (w których możliwe było uwzględnienie różnic w wielkości opakowań poszczególnych IFN). Przy założeniu, że jedno opakowanie IFN starcza na tygodniową terapię, uzyskano szacowaną liczbę WOT w kolejnych latach. Dla pozostałych interferonów (rekombinowanych i naturalnego) założono tygodniowe zużycie na poziomie 9 mln j.m.

Wartości parametrów wykorzystanych do wyznaczenia liczby WOT na podstawie danych NFZ do połowy 2012 roku przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt pojedynczej jednostki interferonów w analizowanym okresie utrzymywał się na tym samym poziomie, za wyjątkiem okresu od marca do września 2009 roku, gdy obowiązywała inna cena dla interferonów rekombinowanych.



Należy pamiętać, że wyznaczona liczba WOT dla interferonów w latach 2013–2014 zawiera tygodnie terapii wynikające zarówno ze stosowania terapii dwulekowej, jak i trójlekowej.

12.4.2.2.2. Wyznaczenie liczby WOT przypadającej na terapię WZW C

Przedstawione w Tabeli 74 wartości dotyczą łącznego zużycia poszczególnych preparatów we wszystkich wskazaniach. PegIFN α 2a może być stosowany w leczeniu WZW typu B i C, rIFN α oraz IFN naturalny mogą być stosowane w WZW typu B i C oraz w chemioterapii (przy czym IFN naturalny był refundowany w ramach katalogu chemioterapii do połowy 2014 roku). Jedynie PegIFN α 2b, TEL i BOC stosuje się tylko w leczeniu WZW C. W związku z tym w kolejnym kroku wyodrębniono zużycie interferonów (wyrażone jako WOT) we wskazaniu przewlekłe WZW C.

W pierwszej kolejności wyznaczono liczbę WOT przypadającą na leczenie pacjentów w ramach chemioterapii (dla interferonów rekombinowanych oraz naturalnych). Na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości refundacji interferonów w roku 2011 oraz w pierwszej połowie roku 2012 (Tabela 71) oszacowano odsetek rIFN α oraz IFN naturalnego zrefundowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (a więc w leczeniu WZW typu B i C) oraz w ramach chemioterapii. Otrzymane wartości przedstawiono w Tabeli 75.

Tabela 75.
Wielkość refundacji interferonów przypadająca na leczenie chorych z WZW w całkowitej liczbie świadczeń wg danych NFZ

Substancja	2011	I połowa 2012	Średnia
PegIFN α 2a	100%	100%	100%

Substancja	2011	I połowa 2012	Średnia
PegIFNa2b	100%	100%	100%
rIFNa2a	21%	1%	11%
rIFNa2b	20%	3%	12%
IFN naturalny	62%	65%	63%

Dane z okresu 2011 - połowa 2012 roku są jedynymi odnalezionymi pozwalającymi na przeprowadzenie stosownych obliczeń. Otrzymane wartości dla rIFNa w roku 2011 i w pierwszej połowie 2012 roku znacznie się od siebie różnią, wskazując na możliwy spadek stosowania tych leków w leczeniu WZW. Finalnie nie zidentyfikowano przyczyn tych rozbieżności. W obliczeniach analizy liczbę WOT przypadającą na leczenie WZW wyznaczono jako średnią z obu dostępnych wartości.

Wyróżnienie liczby WOT przypadających wyłącznie na terapię WZW C dla interferonów stosowanych w leczeniu chorych z WZW B i WZW C oszacowano na podstawie danych dotyczących sumarycznych kwot kontraktów na leki stosowane w programach lekowych („Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” i „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”) raportowanych w informatorach o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2012–2013 [101] oraz na podstawie wielkości refundacji leków stosowanych w WZW B i WZW C w latach 2012–2013. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 76.
Wartości kontraktów na leki stosowane w WZW B i WZW C w latach 2012–2013 [zł]

Nazwa produktu kontraktowego	Kwota kontraktu	
	2012	2013
LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B	34 773 877	74 147 875
LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C	49 370 465	138 506 328
SUBSTANCJE CZYNNE W PT LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WZW TYPU B	8 409 753	-
SUBSTANCJE CZYNNE W PT LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WZW TYPU C	12 605 383	-
Leki w WZW C	5 178 950	138 506 328
Leki w WZW B	68 240 057	74 653 661
Razem	163 419 007	212 654 203

Tabela 77.
Wartości refundacji leków stosowanych w WZW B i WZW C w latach 2012–2013 [zł]

Substancja	Kwota refundacji		Wskazanie
	2012	2013	
PegIFNa2a	82 840 928	96 103 579	WZW C / WZW B
PegIFNa2b	24 610 505	20 755 722	WZW C

Substancja	Kwota refundacji		Wskazanie
	2012	2013	
rIFNα2a ^a	236 736	321 750	WZW C / WZW B
rIFNα2b ^a	136 955	190 592	WZW C / WZW B
IFN naturalny ^a	2 527 472	1 727 707	WZW C / WZW B
Entekawir	29 729 120	25 880 616	WZW B
Adefowir	8 036 843	5 913 964	WZW B
Lamiwudyna	4 923 927	4 246 987	WZW B
Tenofowir	7 113 042	19 358 236	WZW B
RBV	2 997	6 830	WZW C
TVR	-	30 131 436	WZW C
BOC	-	7 810 146	WZW C
Razem	160 047 282	213 057 672	-

a) w kwotach refundacji uwzględniono udział WZW w ogólnej refundacji interferonów przy czym dla danych z pierwszej połowy 2012 roku zastosowano bezpośrednio wartości wynikające z udziałów w tym okresie natomiast dla drugiej połowy 2012 roku oraz dla roku 2013 wykorzystano uśrednione udziały IFN stosowanych we wskazaniu WZW (patrz Tabela 75),

Łączna kwota refundacji na leki stosowane w WZW i łączna kwota kontraktów na leki w programach lekowych dotyczących leczenia WZW B i WZW C są zbieżne (kwota kontraktu jest różna o 2,1% w 2012 roku i o 0,2% w 2013 roku). Aby zniwelować różnice pomiędzy opisanymi zestawami danych, wartości dotyczące łącznych kwot kontraktów przeskalowano o dane dotyczące wartości refundacji leków tak, aby sumarycznie łączne kwoty kontraktów były równe łącznej wartości refundacji leków.

Na podstawie danych NFZ wyznaczono wielkość refundacji na leki stosowane w WZW B i WZW C bez interferonów oraz wielkość refundacji interferonów stosowanych tylko w WZW C (PegIFNα2b oraz IFN naturalny). Od łącznej kwoty kontraktów na leki stosowane w WZW B odjęto kwotę refundacji na leki stosowane tylko w WZW B. Analogicznie zmniejszono łączną kwotę kontraktów na leki stosowane w WZW C o wartość refundacji leków stosowanych tylko w tym wskazaniu. W ten sposób uzyskano kwotę kontaktów przypadającą na WZW B i WZW C dla leków stosowanych w obu wskazaniach. Na podstawie tak otrzymanych danych wyznaczono odsetek kwoty kontraktów przypadających na WZW B i na WZW C i zastosowano go do wielkości sprzedaży leków stosowanych w obu wskazaniach, uzyskując w ten sposób wielkość sprzedaży tych leków we wskazaniu WZW C. W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano, że 80,85% interferonów, które mogą być stosowane w WZW, są stosowane w WZW typu C.

Tabela 78.
Wyznaczenie odsetka WOT przypadającego na terapię WZW C wśród terapii WZW

Parametr	2012	2013	Uwagi
Leki stosowane w WZW C	93 215 181	138 769 116	Na podstawie kontraktów, przeskalowane do wielkości refundacji
Leki stosowane w WZW B	66 832 101	74 288 556	Na podstawie kontraktów, przeskalowane do wielkości refundacji

trwania terapii (przyjętych na podstawie analizy ekonomicznej [52]) obliczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w analizowanym okresie czasu. Powyższe obliczenia przeprowadzono w taki sposób, aby umożliwiły określenie liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) oraz po uprzednim niepowodzeniu leczenia rozpoczynających terapię w kolejnych kwartałach (szczegółowy sposób obliczeń przedstawiono w rozdziałach 12.4.2.3 i 12.4.2.4).

Dane z lat 2008–2012 dotyczą wyłącznie pacjentów leczonych interferonami, w latach 2013–2014 także telaprewirem i boceprewirem. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie za pomocą PegIFN w kolejnych kwartałach lat 2008–2012 jest w miarę stała, z niewielką tendencją spadkową. W związku z tym w analizie przyjęto, że prognozowana liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w roku 2013 i 2014 jest równa średniej liczbie nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię PegIFN w latach 2008–2012 (jeśli tendencja spadkowa by się utrzymała, przyjęte założenie prowadzi do zwiększenia liczebności populacji docelowej, co może mieć ewentualny większy wpływ na zmiany w budżecie płatnika). Dodatkowo wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie pozostałymi IFN w całym analizowanym okresie, tj. 2008–2014. Zgodnie z przyjętą metodyką, na każdym kolejnym etapie obliczeń pacjenci leczeni za pomocą IFN naturalnych lub rekombinowanych wyznaczani są niezależnie, zaś wprowadzenie nowych terapii w roku 2013 nie wpłynęło na zmianę liczby osób leczonych za pomocą tej opcji terapeutycznej.

Przyjęte wartości porównano z wartościami wyznaczonymi bezpośrednio z dostępnych danych. W roku 2013 prognozy i dane są zbieżne, natomiast w 2014 wartości znacznie się różnią (prognozy wskazują na większą liczbę pacjentów). Wydaje się że wejście nowych leków (TVR/BOC) nie powinno mieć aż takiego wpływu na otrzymane wyniki i nie powinno generować spadku liczby pacjentów rozpoczynających terapię. Finalnie nie udało się zidentyfikować przyczyn zaobserwowanych rozbieżności. Ostatecznie w obliczeniach zdecydowano się na oszacowanie liczby pacjentów w kolejnych latach analizy na podstawie stabilnych danych z lat 2008–2012.

1. Przyjęto, że liczba nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w latach 2016–2020 jest równa sumie średnich liczb nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię PegIFN w latach 2008–2012 oraz pozostałymi IFN w latach 2008–2014.
2. Liczbę pacjentów rozpoczynających terapię po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w roku 2016 oszacowano na podstawie średniej liczby pacjentów z tej grupy (terapia PegIFN oraz trójlekowa) w latach 2008–2012 i 2014 (ze względu na niestabilną sytuację na rynku w 2013 roku wynikającą z wprowadzenia nowych leków (TVR/BOC) w obliczeniach pominięto dane z roku 2013). Dodatkowo uwzględniono średnią liczbę pacjentów z tej grupy rozpoczynających leczenie pozostałymi IFN w latach 2008–2014. W scenariuszu aktualnym założono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jest stała w latach 2016–2020. W scenariuszu prognozowanym, gdzie w pierwszej linii dostępna będzie terapia o skuteczności ████████, przyjęto że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej

terapii będzie maleć w kolejnych latach, aż do uzyskania stałego poziomu od trzeciego roku od rozpoczęcia finansowania 3D±RBV/2D+RBV (por. rozdz. 12.4.2.4).

3. W modelu założono, że pacjenci rozpoczynają terapię na początku każdego kwartału. Liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych kwartałach wyznaczono przez podzielenie rocznej liczby pacjentów przez 4.
4. W każdym kwartale pacjenci rozpoczynający terapię (nowo zdiagnozowani i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia) przypisywani są do odpowiedniej terapii zgodnie z założeniem stosowania najskuteczniejszej terapii (por. rozdz. 2.6). Na podstawie czasów trwania terapii określono liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych kwartałach.
5. Uwzględniając udział pacjentów z genotypem 1 lub 4 w grupie pacjentów z WZW C wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej.
6. W populacji docelowej uwzględniono także chorych, którzy nie będą leczeni w scenariuszu aktualnym (brak opcji terapeutycznych), natomiast zostaną włączeni do leczenia w scenariuszu prognozowanym (rozdz. 12.4.2.6).
7. W celu zbadania wpływu przyjętych wielkości liczb pacjentów rozpoczynających terapię (nowo zdiagnozowanych i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia) na wyniki analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (patrz rozdz. 2.5 oraz 12.1).

12.4.2.3. Wyznaczenie liczby pacjentów leczonych interferonami w latach 2008–2014

Do momentu rozpoczęcia finansowania terapii trójlekowych całkowita liczba WOT wynikająca z danych sprzedażowych w przypadku terapii dwulekowej (IFN+RBV) dotyczyła wyłącznie tego schematu leczenia. Zatem na podstawie danych sprzedażowych z lat 2008–2012 wyznaczono liczbę osób leczonych w programie lekowym za pomocą interferonów. Osoby te stanowią wszystkich pacjentów leczonych w tamtym okresie w ramach programu lekowego.

Jak wynika z oszacowanej liczby WOT (Tabela 79) w terapii WZW C stosuje się przede wszystkim interferony pegylowane. Jest to zgodne z zapisami programu lekowego. Liczba osób leczonych pozostałymi interferonami jest niewielka, zaś ich stosowanie ogranicza się do szczególnych sytuacji. W związku z tym liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu wyznaczono osobno dla interferonów pegylowanych (osobno dla $\alpha 2a$ i $\alpha 2b$) oraz pozostałych interferonów.

Uwzględniając dane dotyczące charakterystyki pacjentów z WZW C (rozdz. 12.2) oraz średnich czasów trwania terapii wyznaczono udział WOT wśród pacjentów leczonych PegIFN w grupie wcześniej nieleczonych oraz pacjentów wcześniej leczonych (rozdz. 12.3.3). Otrzymano że spośród wszystkich WOT 73% generowane jest przez pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia terapii), zaś 27% przez pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie lub po nawrocie (co najmniej II linia terapii). Należy pamiętać, że w obu grupach znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie w danym kwartale oraz kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich kwartałach. Dodatkowo należy pamiętać, że

wyznaczony rozkład WOT dla terapii interferonowych jest poprawny do momentu rozpoczęcia refundacji terapii trójlekowej.

Ze względu na czas trwania terapii interferonowej, wynoszący ponad 3 kwartały, od czwartego analizowanego kwartału (IV kw. 2008 roku) możliwe jest wyznaczenie liczby WOT przypadającej na osoby kontynuujące terapie rozpoczęte w poprzednich kwartałach. Liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w trzech pierwszych analizowanych kwartałach wyznaczono poprzez podzielenie całkowitej liczby WOT (w grupie wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych) przez średni czas trwania terapii (jeśli terapia trwa 3,24 oraz 3,21 kwartałów (wcześniej nieleczeni / wcześniej leczeni) to wynika stąd, że w pierwszym kwartale około 1/3 pacjentów to pacjenci, którzy rozpoczynają terapię oraz około 2/3 to pacjenci, którzy terapię kontynuują). Od czwartego analizowanego kwartału w pierwszej kolejności wyznaczono liczbę WOT wynikającą z kontynuacji rozpoczętych terapii, zaś liczbę WOT wynikającą z pacjentów rozpoczynających leczenie przyjęto jako różnicę między całkowitą liczbą WOT w danym kwartale a liczbą WOT wynikającą z kontynuacji rozpoczętych terapii. Dla tak podzielonych WOT wyznaczono liczbę pacjentów stosujących PegIFN α w kolejnych kwartałach.

Opisaną powyżej metodykę zastosowano do miesięcznych danych surowych (z odpowiednimi przekształceniami dotyczącymi wyróżnienia terapii stosowanych tylko w WZW C) skumulowanych do kolejnych kwartałów. Uzyskane w ten sposób wartości dotyczące kwartalnej liczby pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową z zastosowaniem PegIFN α wykazywały bardzo duże wahania. W związku z powyższym zdecydowano o modyfikacji danych wyjściowych z zastosowaniem średniej ruchomej. Średnia ruchoma stosowana jest w przypadku danych charakteryzujących się stałym poziomem oraz znacznymi wahaniami przypadkowymi i służy do wygładzenia danych. Metoda ta polega na zastąpieniu wartości w danym punkcie średnią z wartości z sąsiednich okresów. Liczba uśrednianych wartości może być różna. Zaletą stosowania tej metody jest to, że uwzględnia dane z wszystkich okresów obserwacji.

W niniejszej analizie średnią ruchomą zastosowano do miesięcznej liczby WOT peginterferonów α (2a oraz 2b), które po wygładzeniu skumulowano do wartości kwartalnych i zastosowano w obliczeniach. Liczbę uśrednianych okresów wybrano w taki sposób, aby nie zniekształcić trendu pokazującego wzrost/spadek liczby osób włączanych do programu oraz tak, aby liczba pacjentów rozpoczynających terapię (po przeliczeniach opisanych powyżej) nie wykazywała zbyt dużych wahań. Ostatecznie dla danych dotyczących PegIFN α 2a zastosowano średnią ruchomą z siedmiu okresów (dany miesiąc, trzy poprzednie oraz trzy kolejne), natomiast dla danych dotyczących PegIFN α 2b z czterech okresów (dany miesiąc oraz trzy poprzednie). Liczbę kwartalnych tygodni terapii oraz liczbę pacjentów rozpoczynających terapię PegIFN α w latach 2008–2012 uzyskane z przekształconych danych sprzedażowych przedstawiono w Tabeli 80.

12.4.2.4. Prognoza pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2016–2020, prognoza liczebności populacji docelowej

Na podstawie obliczeń opisanych w poprzednim rozdziale wyznaczono liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2008–2014. Uzyskane wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 82.
Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych z WZW C rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2008–2012 (2008–2014 dla pozostałych IFN)

Oszacowana na podstawie danych sprzedażowych roczna liczba pacjentów rozpoczynających przeciwwirusową terapię pierwszoliniową za pomocą PegIFN wynosi około 2,3 tys. Wartość ta jest zgodna z opinią eksperta dotyczącą liczby pacjentów leczonych, która wynosi około 3 tys. osób, z czego 72% to osoby nowo rozpoznane oraz 28% to osoby na reterapii [65]. Zgodnie z uzasadnieniem opisanym wcześniej (rozdz. 12.4.2.2.3) w analizie przyjęto, że prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z WZW C rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020 jest równa sumie średnich liczb pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających terapię PegIFN w latach 2008–2012 oraz rozpoczynających terapię pozostałymi IFN w latach 2008–2014. W obliczeniach założono, że pacjenci rozpoczynają terapię na początku każdego kwartału. Liczbę pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających terapię w kolejnych kwartałach wyznaczono przez podzielenie rocznej liczby pacjentów przez 4.

Na podstawie obliczeń opisanych w rozdziałach 12.4.2.3 oraz 12.4.2.5 wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w latach 2008–2014. Uzyskane wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 83.
Liczba pacjentów z WZW C po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2008–2014

██████	██	██	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████							██	██
██	██	██	██	██	██	██	██	██

W latach 2008–2012 liczba pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych liniach leczenia jest stabilna, po czym w roku 2013 następuje gwałtowny jej wzrost. Należy zwrócić uwagę, że wyznaczona liczba pacjentów stosujących PegIFN α w terapii dwulekowej (lub monoterapii) jest najpewniej zawyżona. Wynika to z faktu, iż podział PegIFN między pacjentów rozpoczynających leczenie nowo zdiagnozowanych i po niepowodzeniu leczenia określono na podstawie danych z lat 2008–2012, w których nie były dostępne terapie trójlekowe, a których pojawienie się z pewnością zmieniły powyższy podział. Dodatkowo, porównując łączną liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach terapii trójlekowej w roku 2014 z liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2008–2012 można stwierdzić, że w grupie chorych z genotypem 1 wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię po niepowodzeniu poprzedniej otrzymali leczenie TVR lub BOC.

W związku z powyższymi ograniczeniami w niniejszej analizie liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w roku 2016 wyznaczono jako średnią z wartości w latach 2008–2012 i 2014, przy czym dla lat 2008–2012 uwzględniono liczbę pacjentów leczonych PegIFN natomiast z roku 2014 uwzględniono liczbę pacjentów leczonych TVR/BOC. W obliczeniach pominięto dane z roku 2013 ze względu na niestabilną sytuację na rynku związaną z wprowadzeniem nowych leków. Liczbę pacjentów rozpoczynających terapię pozostałymi IFN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w roku 2016 wyznaczono jako średnią z wartości w latach 2008–2014 (założono, że wprowadzenie nowych leków nie miało wpływu na liczbę pacjentów leczonych pozostałymi IFN).

W scenariuszu aktualnym założono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jest stała w latach 2016–2020. W scenariuszu prognozowanym, gdzie w pierwszej linii dostępna będzie terapia 3D \pm RBV/2D+RBV o skuteczności ████████, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii będzie zapewne niższa niż w scenariuszu aktualnym. W związku z powyższym w analizie w scenariuszu prognozowanym przyjęto, że liczba pacjentów z omawianej grupy będzie maleć w kolejnych latach. Uwzględniając skuteczność terapii interferonowych oraz odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych oszacowano odsetek pacjentów, jaki powinien być leczony w kolejnych liniach terapii w przypadku stosowania terapii bezinterferonowej. Szczegółowe

dane dotyczące efektywności poszczególnych terapii znajdują się w pliku obliczeniowym na arkuszu „Efektywności”.

Z oświadczenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV [102] w roku 2012 wynika, że czas oczekiwania na rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej pacjentów z WZW C w Polsce wynosi nawet do 3 lat. W związku z powyższym założono że po wprowadzeniu nowej skuteczniejszej terapii liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ustabilizuje się na nowym poziomie, zostanie osiągnięty w trzecim roku analizy (w pierwszym roku analizy odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu wcześniejszych terapii jest taki sam w scenariuszu prognozowanym i aktualnym, w drugim roku analizy przyjęto liniowy spadek omawianego odsetka tak aby w trzecim roku uzyskać finalną wartość). Założono, że w kolejnych latach (2019–2020) odsetek pacjentów leczonych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii będzie utrzymywał się na poziomie osiągniętym w trzecim roku analizy.

Jak wskazuje opisana powyżej metodyka wyznaczania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych i po niepowodzeniu wcześniejszych terapii są niezależne. Oznacza to, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku po niepowodzeniu wcześniejszej terapii nie wynika z liczby pacjentów rozpoczynających leczenie jako nowo zdiagnozowani w poprzednim roku, którzy nie uzyskali SVR. W analizie założono, że pacjenci leczeni w pierwszej linii nieuzyskujący SVR, dla których istnieje opcja podjęcia ponownej terapii, pojawią się w pewnym momencie w analizie jako pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (niekoniecznie od razu w kolejnym roku).

Przyjęte oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową (nowo zdiagnozowani lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia) obarczone są dużą niepewnością. W związku z powyższym, w celu zbadania wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy, dla obu parametrów przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości. Minimalną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową (wariant A1) oszacowano przyjmując, że liczba nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w latach 2016–2020 oraz liczba pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w roku 2016 jest równa minimalnej liczbie nowo zdiagnozowanych pacjentów / po niepowodzeniu wcześniejszej terapii rozpoczynających leczenie z lat 2008–2012 (2008–2014 dla pozostałych IFN) (minimalna wartość osiągnięta została w roku 2011 oraz w roku 2010 dla pozostałych IFN). Maksymalną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową (wariant A2) oszacowano przyjmując, że liczba nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w latach 2016–2020 jest równa maksymalnej liczbie nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię z lat 2008–2012 (2008–2014 dla pozostałych IFN) (maksymalna wartość osiągnięta została w roku 2010 oraz w roku 2008 dla pozostałych IFN) oraz że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w roku 2016 jest równa maksymalnej liczbie pacjentów rozpoczynających terapię z lat 2008–2014 (dla genotypu 1 wartość maksymalna w roku 2014, dla genotypu 4 w roku 2010 (dla pozostałych IFN z roku 2008 w obu genotypach)). Dla

wariantów analizy wrażliwości dotyczących pacjentów po niepowodzeniu leczenia wyznaczono odsetki pacjentów leczonych w przypadku stosowania terapii bezinterferonowej w analogiczny sposób, jak w analizie podstawowej.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dotyczącą założenia odnośnie momentu stabilizacji odsetka pacjentów, jaki powinien być leczony w kolejnych liniach terapii w przypadku stosowania terapii bezinterferonowej. W obliczeniach założono, że stabilizacja odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnej linii nastąpi po roku (wariant B1) oraz po trzech latach (wariant B2) od momentu rozpoczęcia finansowania 3D±RBV/2D+RBV. Wartości omawianego parametru w kolejnych latach wyznaczono analogicznie jak w analizie podstawowej (przyjmując liniowy spadek wartości). Pozwala to na zbadanie wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy.

Uwzględniając dane dotyczące charakterystyki pacjentów z WZW C wydzielono pacjentów z genotypami 1 lub 4, uzyskując liczebność pacjentów rozpoczynających terapię z populacji docelowej. Podsumowanie liczby pacjentów rozpoczynających terapię przeciwwirusową w latach 2016–2020 przedstawiono poniżej.

Tabela 84.
Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)
Genotyp 1	2075	1957	2196
Genotyp 4	138	130	146
Razem	2213	2087	2342

Tabela 85.
Liczba pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii rozpoczynających leczenie w latach 2016–2020

Rok	Genotyp	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)	Analiza wrażliwości (wariant B1)	Analiza wrażliwości (wariant B2)
Scenariusz aktualny						
2016–2020	Genotyp 1	939	821	1278	939	939
	Genotyp 4	58	55	62	58	58
Scenariusz prognozowany						
2016		■	■	■	■	■
2017		■	■	■	■	■
2018	Genotyp 1	■	■	■	■	■
2019		■	■	■	■	■
2020		■	■	■	■	■
2016	Genotyp 4	■	■	■	■	■
2017		■	■	■	■	■

Rok	Genotyp	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (wariant A1)	Analiza wrażliwości (wariant A2)	Analiza wrażliwości (wariant B1)	Analiza wrażliwości (wariant B2)
2018		■	■	■	■	■
2019		■	■	■	■	■
2020		■	■	■	■	■

W każdym kwartale pacjenci rozpoczynający terapię (nowo zdiagnozowani i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia) przypisywani są do odpowiedniej terapii zgodnie z założeniem stosowania najskuteczniejszej terapii (por. rozdz. 2.6). Na podstawie czasów trwania terapii określono liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych kwartałach. Podsumowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, którzy będą rozpoczynać leczenie zarówno w scenariuszu aktualnym jak i prognozowanym w kolejnych latach analizy przedstawiono poniżej. W celu uwzględnienia całkowitej liczebności populacji docelowej, należy dodać pacjentów, którzy w scenariuszu aktualnym nie będą leczeni ze względu na brak opcji terapeutycznych (rozdz. 12.4.2.6).

Tabela 86.
Liczebność populacji docelowej (pacjenci leczeni w scenariuszu aktualnym i prognozowanym) w latach 2016–2020

Rok	Scenariusz aktualny		Scenariusz prognozowany	
	Nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	Wcześniej leczeni (kontynuujący po niepowodzeniu)	Nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	Wcześniej leczeni (kontynuujący po niepowodzeniu)
Genotyp 1				
2016	2075	939	■	■
2017	2075	939	■	■
2018	2075	939	■	■
2019	2075	939	■	■
2020	2075	939	■	■
Razem	10375	4693	■	■
Genotyp 4				
2016	138	58	■	■
2017	138	58	■	■
2018	138	58	■	■
2019	138	58	■	■
2020	138	58	■	■
Razem	691	291	■	■

12.4.2.5. Wyznaczenie liczebności populacji w roku 2014 (stan aktualny)

W roku 2014 dla pacjentów z WZW C dostępne były następujące terapie: interferony stosowane w monoterapii lub terapii dwulekowej z rybawiryną (IFN±RBV) oraz terapię trójlekową

z zastosowaniem TVR lub BOC (IFN+RBV+TVR/BOC). Liczbę pacjentów z WZW C leczonych w 2014 roku wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe [redacted]. Finansowanie TVR i BOC rozpoczęto w maju 2013 roku [31], tak więc dostępne dane sprzedażowe obejmują cały okres refundacji tych leków.

W celu wyznaczenia liczebności populacji pacjentów aktualnie leczonych postępowano zgodnie z następującymi etapami obliczeniowymi:

- na podstawie danych sprzedażowych wyznaczono liczbę WOT przypadających na zużycie TVR, BOC oraz IFN stosowanych w WZW C (por. Tabela 79),
- na podstawie wyznaczonej liczby WOT dla TVR i BOC wyznaczono liczbę pacjentów leczonych tymi preparatami. Wyznaczoną liczbę pacjentów podzielono pomiędzy nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) oraz leczonych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.
- oszacowano liczbę osób rozpoczynających terapię interferonową analogicznie, jak w przypadku okresu 2008-2012.

Poniżej pokrótce opisano sposób przeprowadzenia poszczególnych etapów, szczegółowe obliczenia można odnaleźć w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Wyznaczenie liczby pacjentów leczonych TVR i BOC

Zgodnie z przyjętą metodyką analizy rozważano kwartalne WOT poszczególnych preparatów. Sprzedaż TVR i BOC charakteryzuje się systematycznym wzrostem od momentu rozpoczęcia refundacji. Wyjątek stanowi IV kwartał 2013 roku, w którym odnotowano znaczny wzrost sprzedaży TVR, po czym w pierwszym kwartale 2014 roku sprzedaż spadła. Jak wynika z danych miesięcznych, w grudniu 2013 roku raportowana jest bardzo wysoka sprzedaż leku. Nie zidentyfikowano przyczyn tego jednorazowego wzrostu sprzedaży. Mało prawdopodobnym wydaje się włączenie do programu lekowego ponad dwukrotnie większej liczby osób w jednym miesiącu, niż w sąsiednich miesiącach. Uznano zatem, że wysoka wartość sprzedaży wynika z innych przyczyn, zaś poprawniejszym będzie rozłożenie uzyskanej dla IV kwartału 2013 roku liczbę WOT pomiędzy pozostałe kwartały.

Wyłączając wartość z IV kwartału 2013 roku dla TVR, obserwuje się liniowy wzrost sprzedaży w kolejnych kwartałach. W związku z tym wyznaczono metodą regresji liniowej współczynniki regresji dla danych z pięciu kwartałów i na tej podstawie wyznaczono nową liczbę WOT dla każdego kwartału, w tym dla IV kwartału 2013 roku. Następnie nadwyżkę stanowiącą różnicę między raportowaną sprzedażą w IV kwartale 2013 roku a wartością wyznaczoną na podstawie regresji podzielono równomiernie pomiędzy wszystkie sześć kwartałów. Na podstawie tak wyznaczonej liczby WOT, oszacowano dodatkowo (również metodą regresji liniowej) prognozowaną sprzedaż dla IV kwartału 2014 roku. Uzyskane w ten sposób zużycie TVR (w postaci WOT, Tabela 87) wykorzystano w dalszych obliczeniach.

W sprzedaży BOC nie zaobserwowano wartości wyraźnie odstających od pozostałych, uznano zatem, że wyznaczona bezpośrednio z danych sprzedażowych liczba WOT odpowiada faktycznej liczbie

tygodni terapii w danym okresie. Metodą regresji liniowej wyznaczono prognozowaną liczbę WOT dla IV kwartału 2014 roku. Regresję przeprowadzono bez uwzględnienia danych dla pierwszego kwartału (III kwartał 2013) ze względu na lepsze dopasowanie współczynnika R^2 do danych po jego odrzuceniu. Uzyskane zużycie BOC (w postaci WOT, Tabela 87) wykorzystano w dalszych obliczeniach analizy.

Tabela 87.
Kwartalne zużycie TVR i BOC wyrażone w postaci liczby tygodni terapii (WOT) – wartości wykorzystane w oszacowaniach stanu aktualnego

Okres	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
WOT	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
BOC	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TVR	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Zgodnie z analizą ekonomiczną w terapii trójlekowej z TVR czas leczenia dla osób leczonych zarówno po raz pierwszy, jak i w kolejnych liniach terapii, jest krótszy niż kwartał i wynosi odpowiednio 0,80 oraz 0,75 kwartału (rozdz. 2.8). Biorąc pod uwagę przyjęte założenie dotyczące rozpoczynania terapii co kwartał, oznacza to, że liczba WOT w każdym kwartale przypada na pacjentów, którzy w tym kwartale rozpoczęli terapię. W przypadku terapii z zastosowaniem BOC czas trwania terapii różni się w zależności od linii terapii oraz od stopnia zwłóknienia pacjentów (terapia trwa od 1,69 kwartałów dla pacjentów leczonych po raz pierwszy ze zwłóknieniem F2-F3 do 2,93 kwartałów dla pacjentów w kolejnej linii leczenia ze zwłóknieniem F4). Zatem liczba WOT w każdym kwartale obejmuje zarówno pacjentów, którzy w danym kwartale rozpoczęli terapię, jak i pacjentów, którzy rozpoczęli terapię we wcześniejszych kwartałach i w danym okresie terapię kontynuują.

Z uwagi na różne czasy leczenia pacjentów w pierwszej i kolejnych liniach z zastosowaniem TVR, podzielono liczbę wyznaczonych WOT w kolejnych kwartałach pomiędzy dwie grupy (wcześniej nieleczeni, wcześniej leczeni). Otrzymane liczby WOT w obu grupach podzielono przez czas trwania terapii wyrażony w tygodniach, uzyskując liczbę pacjentów leczonych TVR. W celu zachowania spójności prezentacji danych, analogiczny podział uwzględniono w populacji pacjentów stosujących BOC (zsumowano uzyskane liczby pacjentów ze względu na stopień zwłóknienia wątroby). Liczbę pacjentów rozpoczynających i kontynuujących terapię BOC wyznaczono w obu podgrupach przy uwzględnieniu czasu trwania terapii. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym, w szczególności w pliku obliczeniowym przedstawiono obliczenia z wyróżnieniem pacjentów w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych TVR i BOC w 2014 roku.

Tabela 88.
Liczba pacjentów leczonych TVR i BOC w 2014 roku

Populacja	TVR	BOC
Pacjenci wcześniej nieleczeni, rozpoczynający terapię	185	85
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia, rozpoczynający terapię w danym kwartale	774	354
Razem	959	439

Na podstawie wyznaczonej powyżej liczby osób rozpoczynających leczenie z zastosowaniem TVR/BOC, średniego czasu trwania terapii interferonami w skojarzeniu z tymi lekami oraz łącznej liczby WOT stosowanych w roku 2014 wynikającej z danych sprzedażowych, wyznaczono liczbę WOT przypadającą na terapię dwulekową schematem IFN+RBV.

Zgodnie z zapisami odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych TVR i BOC można stosować w skojarzeniu z PegIFN α 2a oraz PegIFN α 2b. [14, 18] Jednak, jak wskazują badania, terapia BOC w skojarzeniu z PegIFN α 2a wiąże się z większą częstością neutropenii i zwiększoną podatnością na infekcje [18], natomiast leczenie pacjentów TVR w skojarzeniu z PegIFN α 2b częściej występował przełom wirusologiczny i rzadziej spełniali oni kryteria konieczne do skrócenia całkowitego czasu leczenia [14]. Można zatem przypuszczać, że u większości pacjentów stosuje się następujące połączenia: TVR+PegIFN α 2a oraz BOC+PegIFN α 2b. Potwierdzają to badania włączone do analizy klinicznej. W analizie BIA założono zatem, że pacjenci stosujący TVR stosują go wyłącznie z PegIFN α 2a, natomiast pacjenci stosujący BOC stosują go wyłącznie z PegIFN α 2b.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie PegIFN w kolejnych kwartałach wyznaczono analogicznie, jak dla lat 2008–2012. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym, uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89.
Liczba pacjentów leczonych PegIFN (w monoterapii lub terapii dwulekowej) w 2014 roku

Populacja	PegIFN
Pacjenci wcześniej nieleczeni, rozpoczynający terapię	1482
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia, rozpoczynający terapię w danym kwartale	564
Razem	2046

Należy zwrócić uwagę, że wyznaczona liczba pacjentów stosujących PegIFN w podziale na pacjentów nowo zdiagnozowanych (wcześniej nieleczonych) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii jest najpewniej zaburzona. Wynika to z faktu, iż podział PegIFN określono na podstawie danych, w których jedynymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi były schematy dwulekowe, zaś pojawienie się nowych terapii z pewnością zmieniły powyższy podział. W szczególności wydaje się, że liczba pacjentów leczonych w drugiej linii za pomocą PegIFN jest zawyżona, gdyż pacjenci po niepowodzeniu pierwszej linii terapii interferonami w drugim rzucie najpewniej stosowali skuteczniejsze dostępne terapie

(trójlekowe). Zdaje się to potwierdzać łączna liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach terapii trójlekowej w roku 2014, która jest porównywalna z analogicznymi wartościami z lat 2008–2012. Tak więc zapewne w grupie chorych z genotypem 1 wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię po niepowodzeniu poprzedniej otrzymali leczenie telaprewirem lub boceprewirem.

Uwzględniając powyższe rozważania w analizie liczbę leczonych pacjentów z przewlekłym WZW C w roku 2014 wyznaczono jako sumę:

- pacjentów stosujących terapię w drugiej linii (a więc dla pacjentów z genotypem 1 to ci stosujący terapię trójlekową z zastosowaniem TVB lub BOC, dla pozostałych pacjentów na podstawie liczby pacjentów stosujących PegIFN (IFN) w drugiej linii w latach 2008–2012 (2014)) oraz
- pacjentów stosujących terapię w pierwszej linii (liczbę osób nowo zdiagnozowanych wcześniej nieleczonych włączonych do programu lekowego w 2014 roku oszacowano analogicznie, jak w przypadku szacowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię w latach 2016–2020).

Dodatkowo uwzględniono wyznaczone liczby pacjentów leczonych innymi interferonami niż pegylowane, wyznaczone analogicznie, jak w prognozie na lata 2016–2020.

Wyznaczoną liczebność populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 90.
Liczba pacjentów z WZW C rozpoczynających leczenie w 2014 roku

Parametr	Wartość
Liczba leczonych pacjentów z WZW C	3901
Liczba pacjentów z populacji docelowej (z genotypem 1 lub 4)	3534

12.4.2.6. Pacjenci oczekujący na leczenie

Zgodnie ze stanem obecnym, dla pacjenta ze zdiagnozowanym WZW C dostępne są wyłącznie terapie interferonowe. A zatem część chorych najprawdopodobniej nie otrzymuje leczenia z powodu obecnych przeciwwskazań do tego typu terapii. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane dotyczące efektywności, u części osób, które wyczerpały dostępne możliwości terapeutyczne, w dalszym ciągu nie doszło do pełnego wyleczenia. Z tych powodów, wprowadzenie nowej bezinterferonowej terapii spowoduje, że pacjenci nieleczeni z powodu przeciwwskazań, jak i tacy, dla których wyczerpała się dostępna ścieżka leczenia, będą mogli zostać włączeni do leczenia.

Liczebność grupy zdefiniowanej w ten sposób, wyznaczono w oparciu o dane pokazujące wzrost liczby pacjentów włączonych do leczenia po wprowadzeniu terapii trójlekowej. Przyjęcie takiego założenia uzasadnia fakt, że terapia ta objęła najprawdopodobniej także te osoby, które nie były leczone z powodu wyczerpania możliwości terapeutycznych. Oszacowanie liczby osób nieleczonych z powodu przeciwwskazań do stosowania IFN na podstawie dostępnych danych nie powiodło się.

W związku z tym, liczbę pacjentów oczekujących na leczenie, a nieleczonych z powodów takich jak przeciwwskazania do terapii interferonowej czy też wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych wyznaczono w oparciu o wzrost liczby pacjentów leczonych po wprowadzeniu terapii trójlekowej. W roku 2009, 2010 oraz 2012 do programu lekowego włączono średnio o 85 osób z genotypem 1 więcej niż w roku poprzednim. Z kolei w roku 2013 włączono do programu o 307 osób więcej. Stąd wniosek, że po rozpoczęciu stosowania terapii trójlekowej, do leczenia włączono o 222 osoby więcej w porównaniu z sytuacją, gdyby utrzymano dotychczasowy status refundacyjny leków. Należy zaznaczyć, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym dotyczy to pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2.

Liczbę osób oczekujących na leczenie z genotypem 1 obliczono jako sumę 222 pacjentów uzyskanych na podstawie obliczeń przedstawionych powyżej oraz 222 pacjentów przeskalowanych poprzez wyznaczenie ilorazu z liczb pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu co najwyżej F1 do pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F2+ (obie wartości dotyczą wcześniej nieleczonych). Liczbę osób oczekujących na leczenie z genotypem 4 obliczono jako sumę pacjentów z grupy rozpoczynających leczenie oraz pacjentów sumę pacjentów z grupy oczekujących na leczenie przeskalowaną analogicznie jak w obliczeniach dla genotypu 1.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu „Dane populacyjne”. W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczoną liczbę osób z WZW C oczekujących na leczenie. Ze względu na przyjętą metodykę obliczeń, wyznaczona liczba pacjentów będzie zmieniać się w wariancie A analizy wrażliwości.

Tabela 91.
Liczba pacjentów oczekujących na leczenie

Genotyp	Liczba osób (wariant podstawowy)	Liczba osób (wariant A1)	Liczba osób (wariant A2)
Genotyp 1	356	320	392
Genotyp 4	54	49	59
Razem	410	369	451

12.4.2.7. Synteza danych

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące liczby pacjentów z WZW C z populacji docelowej w latach 2016–2020.

Tabela 92.
Liczebność populacji docelowej - podsumowanie

Rok	Scenariusz aktualny			Scenariusz prognozowany		
	Nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	Wcześniej leczeni (kontynuujący po niepowodzeniu)	Oczekujący na leczenie	Nowo zdiagnozowani (wcześniej nieleczeni)	Wcześniej leczeni (kontynuujący po niepowodzeniu)	Rozpoczynający leczenie nową terapią
Genotyp 1						
2016	2075	939		■	■	■
2017	2075	939		■	■	■
2018	2075	939	356	■	■	■
2019	2075	939		■	■	■
2020	2075	939		■	■	■
Razem	10375	4693	356	■	■	■
Genotyp 4						
2016	138	58		■	■	■
2017	138	58		■	■	■
2018	138	58	54	■	■	■
2019	138	58		■	■	■
2020	138	58		■	■	■
Razem	691	291	54	■	■	■