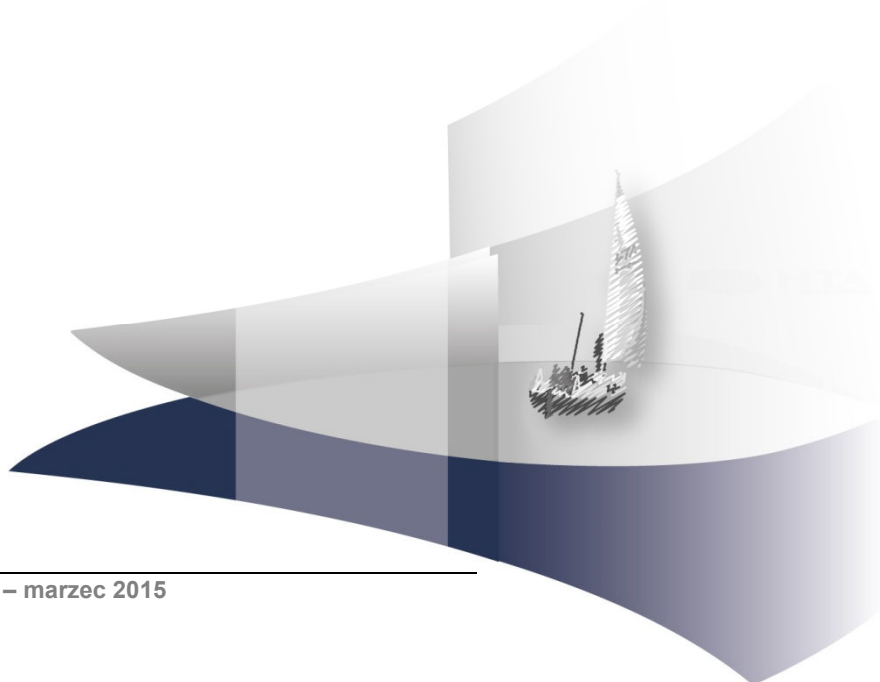


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **SOFOSBUWIR W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (WZW C)**

Wersja 1.0

DOKUMNT POUFNY



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 18 marca 2015

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.**

Adgar Plaza  
ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	10
1.3. Stan aktualny .....	12
1.4. Interwencja oceniana .....	19
1.5. Projekt programu lekowego .....	20
1.6. Założenia analizy .....	22
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>25</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	25
2.2. Forma analizy.....	25
2.3. Perspektywa analizy .....	25
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.5. Populacja docelowa .....	26
2.6. Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej .....	30
2.7. Koszty.....	32
2.8. Analiza wrażliwości .....	38
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>39</b>
3.1. Populacja .....	39
3.2. Scenariusz istniejący.....	40
3.3. Scenariusz nowy .....	41
3.4. Wydatki inkrementalne.....	42
3.5. Podsumowanie wyników analizy.....	44
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>45</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	45
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	45
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>47</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	47
5.2. Wyniki analizy wrażliwości .....	48
5.3. Podsumowanie.....	49
<b>6. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>50</b>

---

<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>52</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>53</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>55</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>58</b>
<b>11. SPIS TABEL I WYKRESÓW .....</b>	<b>61</b>
11.1. Spis tabel .....	61
11.2. Spis wykresów .....	62
11.3. Spis rysunków .....	62
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>63</b>
<b>13. ANEKS .....</b>	<b>65</b>
13.1. Oszacowanie liczebności populacji.....	65
13.2. Historyczne zużycie leków .....	68
13.3. Charakterystyka populacji.....	72
13.4. Długość terapii .....	76
13.5. Efektywność interwencji.....	80

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>CC</b>	Marskość wątroby ( <i>Compensated Cirrhosis</i> )
<b>cEVR</b>	Wczesna odpowiedź wirusologiczna ( <i>Complete early virologic response</i> )
<b>F0 – F4</b>	Stopnie zwłóknienia wątroby w skali METAVIR
<b>GT</b>	Genotyp
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	Interferon naturalny $\alpha$
<b>IL28B</b>	Polimorfizm interleukiny 28B
<b>LDV</b>	Ledipaswir ( <i>Ledipasvir</i> )
<b>nEVR</b>	Brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej ( <i>No early virologic response</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>nIFN<math>\alpha</math></b>	Interferon naturalny $\alpha$
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Pegylowany interferon $\alpha$ 2a
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Pegylowany interferon $\alpha$ 2b
<b>pEVR</b>	Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna ( <i>Partial early virologic response</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PR48</b>	48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę
<b>PZH</b>	Państwowy Zakład Higieny
<b>RBV</b>	Rybawiryna ( <i>Ribavirin</i> )

<b>rIFN<math>\alpha</math></b>	Rekombinowany interferon $\alpha$
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Rekombinowany interferon $\alpha$ 2a
<b>rIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Rekombinowany interferon $\alpha$ 2b
<b>SBV</b>	Sofosbuvir ( <i>Sofosbuvir</i> )
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna ( <i>Sustained virologic response</i> )
<b>TE</b>	Uprzednio leczeni ( <i>Treatment experienced</i> )
<b>TN</b>	Dotychczas nieleczeni ( <i>Treatment naïve</i> )
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny program zdrowotny
<b>TVR</b>	Telaprewir ( <i>Telaprevir</i> )
<b>WOT</b>	Tydzień terapii ( <i>Week of Treatment</i> )
<b>WZW B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

## STRESZCZENIE

### Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sofosbuviru (Sovaldi®, SBV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

### Metodyka

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Obliczenia przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym począwszy od 1 lipca 2015 roku. Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym Sovaldi nie jest finansowany ze środków publicznych, oraz nowy, w którym Sovaldi jest refundowany w ramach nowego programu lekowego „Leczenie sofosbuvirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”.

[Redacted text block]

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby opakowań peginterferonu  $\alpha$  zrefundowanych w kolejnych latach oraz przeciętnych długości kursów terapii przeciwwirusowej wyznaczonych na podstawie danych o przerywaniu terapii z badań klinicznych i zapisów obowiązujących programów lekowych. Dane epidemiologiczne i dane o skuteczność terapii poszczególnymi lekami zostały uwzględnione w celu wyodrębnienia poszczególnych subpopulacji pacjentów i modelowania przebiegu leczenia. W obliczeniach założono równomierne wchodzenie pacjentów do programu w ciągu roku. Udziały w rynku poszczególnych substancji uzyskano w oparciu o dane NFZ z okresu styczeń 2008 - listopad 2014.

W analizie przyjęto, że aktualnie leczenie w populacji przewlekłego WZW C w Polsce odbywa się w ramach obowiązującego programu lekowego za pomocą terapii trójlekowej boceprewirem (BOC) lub TVR (TVR), peginterferonem  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i rybawiryną (RBV), terapii dwulekowej PegIFN $\alpha$  i RBV lub terapii objawowej. Założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji Sovaldi terapia tym lekiem będzie stosowana w całej populacji docelowej jako najbardziej skuteczna spośród dostępnych opcji terapeutycznych. Schematy odpowiadające aktualnym warunkom refundacyjnym uwzględnione w scenariuszu istniejącym i schematy stosowane w przypadku wprowadzenia proponowanych zmian uwzględnione w scenariuszu nowym zestawione zostały w poniższej tabeli

GT	Populacja	Oceniany schemat	Komparator
	[Redacted]		[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

GT	Populacja	Oceniany schemat	Komparator

W analizie uwzględniono koszty leków przeciwwirusowych oraz koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

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

## Wyniki

### Populacja

Prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego wyniesie ok. 374 osoby w pierwszym roku analizy oraz ok. 1545 osób w całym 5-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym ok. 116 pacjentów nie rozpocznie leczenia ze względu na brak dostępnych opcji terapeutycznych. Liczba pacjentów, którzy zakończą leczenie w pierwszym roku wyniesie ok. 110 osób, z czego 9 z nich będzie wyleczonych. W 5-letnim horyzoncie czasowym leczenie zakończy ok. 1254 pacjentów, z czego ok 695 z nich będzie wyleczonych. W scenariuszu istniejącym pacjenci nie są leczeni schematami zawierającymi SBV.

### Wydatki inkrementalne



**Scenariusz istniejący**

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki (z obu perspektyw) wyniosą ok. 5,3 mln zł w pierwszym roku analizy oraz ok. 7,6 mln zł w każdym kolejnym roku. Łączne wydatki w 5-letnim horyzoncie wyniosą ok. 35,6 mln zł. Wydatki na leki wyniosą ok. 4,8 mln zł w pierwszym roku analizy oraz ok. 7,0 mln zł w każdym kolejnym roku. Wydatki na leki w 5-letnim horyzoncie wyniosą łącznie ok. 32,7 mln zł. W scenariuszu istniejącym nie są ponoszone koszty związane z finansowaniem schematów zawierających SBV.

The table contains multiple rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The table structure is not discernible due to the redaction.

# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sofosbuviru (Sovaldi®, SBV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

## 1.2. Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest chorobą wywoływaną przez HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność HCV RNA we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [2, 3]

Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

Wirusowe zapalenie wątroby typu C przenosi się przez krew. Szacuje się, że w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. [2] Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczek do zębów, maszynek do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznanne. [13] Do grupy osób szczególnie narażonych zalicza się:

- pacjentów po wielokrotnej transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych;
- chorych na hemofilię;
- pacjentów po dializach i przeszczepach;
- narkomanów oraz partnerów seksualnych osób chorych.

Dużym ryzykiem zakażenia obarczeni są także pracownicy medyczni, w szczególności personel oddziałów zabiegowych. [13]

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%) [14]. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1). [6, 15] Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej zaprezentowano w analizie ekonomicznej [1].

**Tabela 1.**  
**Rozpowszechnienie HCV na świecie według genotypów [16]**

Genotyp	Region
1, 2, 3	Świat
4	Bliski Wschód, Afryka
5	Południowa Afryka
6	Azja Południowo-Wschodnia

Wirusowe zapalenia wątroby typu C posiada unikalną skłonność przechodzenia z postaci ostrej do przewlekłej, tym częściej im bardziej bezobjawowy był przebieg fazy ostrej. Szacuje się, że u 50-80% osób zakażonych rozwija się przewlekła infekcja HCV. [2]

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. [2] W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu dochodzi do postępującego uszkodzenia wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego mięszu dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji dochodzi do bliznowacenia narządu, określanego mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczk, a nawet do zgonu. W dalszych etapach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC. [2] Uważa się, że jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest wyeliminowanie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe. [17, 18]

Głównym celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu, a w dalszej kolejności zmniejszenie wiremii wyrażonej poziomem HCV RNA we krwi, zapobieganie powikłaniom oraz obniżenie liczby zgonów spowodowanych WZW C. Aktualnie w leczeniu WZW C stosuje się PegIFN  $\alpha$ 2a lub  $\alpha$ 2b, rekombinowany interferon  $\alpha$ , rybawirynę oraz inhibitory proteaz wirusowych. W zależności od liczby podawanych farmaceutyków wyróżnia się terapie dwu- i trójlekowe. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), czyli niewykrywalny poziom wiremii mierzony zazwyczaj w 24.

lub 12. tygodniu od zakończeniu leczenia, silnie koreluje z eliminacją wirusa i wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego oraz postępowania terapeutycznego w ocenianej populacji przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [3].

### 1.3. Stan aktualny

Aktualnie leczenie przewlekłego WZW C w Polsce finansowane jest z budżetu płatnika publicznego (NFZ) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”. Wcześniej leczenie WZW C finansowano w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego o tej samej nazwie (od marca 2011 do czerwca 2012 roku) oraz w ramach wspólnego terapeutycznego programu zdrowotnego obejmującego leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz C (od stycznia 2004 roku do marca 2011 roku). Obecnie w ramach programu finansowane są następujące substancje czynne: interferon pegylowany  $\alpha 2a$  i  $\alpha 2b$  (PegIFN $\alpha$ ), interferon rekombinowany  $\alpha 2a$  i  $\alpha 2b$  (rIFN $\alpha$ ), interferon naturalny  $\alpha$  (nIFN $\alpha$ ), boceprewir (BOC), telaprewir (TVR) i rybawiryna (RBV).

Do programu lekowego kwalifikowane są osoby w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe WZW C, u których stwierdzono obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, a także chorzy powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Kryteriami wykluczenia są m.in. niewyrównana marskość wątroby, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy. [4]

Leczeniem pierwszego rzutu, przy braku przeciwwskazań, są PegIFN $\alpha$  skojarzone z RBV (w przypadku świadczeniobiorców w wieku do 18. roku życia stosuje się wyłącznie PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$ ) lub, u chorych z wirusem o genotypie 1, u których stwierdza się wariant TT genu IL28B, terapia trójlekowa BOC lub TVR stosowanymi w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV.

Terapia dwulekowa trwa 48 tygodni w przypadku zakażenia HCV o genotypie 1 lub 4 oraz 24 tygodnie w przypadku zakażenia HCV o genotypach 2 lub 3. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych lub braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów  $\alpha$  w terapii dwulekowej z RBV lub w monoterapii (rIFN $\alpha$  lub nIFN $\alpha$ ). [4]

Terapia trójlekowa trwa od 24 do 48 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie, przy czym w przypadku schematu z TVR przez pierwsze 12 tygodni w terapii stosowane są 3 leki (TVR + PegIFN $\alpha$  + RBV), natomiast w dalszej części pacjenci otrzymują tylko PegIFN $\alpha$  i RBV. W przypadku terapii BOC w pierwszych 4 tygodniach terapii pacjenci otrzymują tylko PegIFN $\alpha$  i RBV, a następnie włączany jest dodatkowo BOC. [4]

Całkowite wydatki na leczenie PegIFN $\alpha$  w ramach programów terapeutycznych/lekowych w latach 2011–2014 utrzymywały się na stałym poziomie od 110 do 117 mln zł (przewidywane wydatki na rok 2014 wynoszą 112 mln zł). Jednocześnie nie jest możliwe precyzyjne określenie wydatków poniesionych w ramach programu leczenia WZW C, gdyż PegIFN $\alpha$ 2a jest równolegle finansowany w ramach dwóch programów - leczenia WZW C i WZW B, a koszty refundacji raportowane są łącznie dla obydwu programów. Od 1 maja 2013 roku w ramach programu leczenia WZW C finansowane są dwie nowe substancje czynne: BOC i TVR. Objęcie refundacją schematów trójlekowych przyczyniło się do wzrostu całkowitych wydatków na leczenie WZW C w 2013 roku (162 mln zł) i 2014 roku (191 mln zł od stycznia do listopada). Dane za lata 2011-2013 wskazują, że wydatki ponoszone na interferony rekombinowane i interferon naturalny stanowią niewielki odsetek całkowitych wydatków na leczenie WZW B i WZW C w ramach programów lekowych. Co więcej, wydatki ponoszone na te leki, z uwagi na sposób raportowania danych przez NFZ, dotyczą leczenia w ramach programów lekowych oraz w chemioterapii. Zestawienie wydatków za lata 2011–2014 (do listopada 2014 roku) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

**Tabela 2**  
**Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C)**

Substancja	2011		2012		2013	2014
	1-12.2011	1-6.2012	7-12.2012	Razem	1-12.2013	1-11.2014
<b>Peginterferon alfa</b>	<b>109,81 mln zł</b>	<b>52,50 mln zł</b>	<b>54,95 mln zł</b>	<b>107,45 mln zł</b>	<b>116,86 mln zł</b>	<b>103,04 mln zł</b>
Peginterferon alfa-2a	84,11 mln zł	39,73 mln zł	43,12 mln zł	82,84 mln zł	96,1 mln zł	84,86 mln zł
Peginterferon alfa-2b	25,70 mln zł	12,77 mln zł	11,84 mln zł	24,61 mln zł	20,76 mln zł	18,18 mln zł
<b>Interferon rekombinowany alfa</b>	<b>0,70 mln zł</b>	<b>0,03 mln zł</b>	<b>1,78 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>-</b>	<b>4,56 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>3,43 mln zł<sup>a</sup></b>
Interferon alfa-2a	0,47 mln zł	0,01 mln zł	1,23 mln zł <sup>a</sup>	-	2,91 mln zł <sup>a</sup>	2,07 mln zł <sup>a</sup>
Interferon alfa-2b	0,23 mln zł	0,02 mln zł	0,56 mln zł <sup>a</sup>	-	1,65 mln zł <sup>a</sup>	1,36 mln zł <sup>a</sup>
<b>Interferon alfa</b>	<b>3,40 mln zł</b>	<b>1,62 mln zł</b>	<b>1,49 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>-</b>	<b>2,73 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>2,11 mln zł<sup>a</sup></b>
<b>Boceprewir</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7,81 mln zł</b>	<b>31,42 mln zł</b>
<b>Telaprewir</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>30,13 mln zł</b>	<b>51,12 mln zł</b>

a) wartość uwzględnia również chemioterapię  
Źródło: IKAR pro [5]

### Aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie pacjentów z WZW C

W analizie przyjęto, że udział rocznego zużycia PegIFN $\alpha$ 2a przypadający na terapię WZW C wynosi 71% (szczegóły obliczeń w rozdz. 13.2.2). Przy takim założeniu, wydatki na PegIFN $\alpha$  w ramach programu leczenia WZW C wzrosły od 85 mln w 2011 roku do 97 mln w 2013 roku (Tabela 3). Przewidywane wydatki na PegIFN $\alpha$  w 2014 roku wynoszą 85 mln zł. Ze względu na fakt, że do 2012 roku preparaty RBV rozliczane były w ramach wyceny interferonów, a raportowane po tym roku kwoty refundacji preparatów RBV są stosunkowo niewielkie, co sugeruje dalsze obowiązywanie wcześniejszych umów, przyjęto, że wydatki na terapię z zastosowaniem PegIFN $\alpha$  w leczeniu WZW C stanowią koszty pełnej terapii dwulekowej PegIFN $\alpha$  + RBV.

Sumaryczne wydatki na terapię dwulekową PegIFN $\alpha$  + RBV w leczeniu WZW C poniesione do listopada 2014 roku wyniosły 78 mln zł (przewidywane na 2014 rok wydatki wynoszą 85 mln zł).

**Tabela 3.**  
**Wartość świadczeń w leczeniu WZW C (PegIFN $\alpha$ , RBV)**

Substancja	Wydatki poniesione w 2011	Wydatki poniesione w 2012 roku	Wydatki poniesione w 2013 roku	Wydatki poniesione do listopada 2014 roku	Przewidywane wydatki poniesione w 2014 roku
PegIFN $\alpha$ + RBV	85,3 mln zł	83,3 mln zł	88,9 mln zł	78,3 mln zł	85,5 mln

Zdecydowana większość całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie WZW C przypada na leczenie pacjentów z genotypem 1 HCV, nie odnaleziono jednak danych pozwalających na wyróżnienie z kosztu całkowitego kosztu przypadającego na populację docelową analizy. W celu oszacowania wydatków płatnika publicznego poniesionych w 2014 roku na leczenie pacjentów ze zdefiniowanej populacji chorych przeprowadzono dodatkowe obliczenia z wykorzystaniem tej samej metodyki co w przypadku oszacowania wydatków płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach analizy. Szczegółowe omówienie uwzględnionych źródeł danych i przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w rozdz. 2. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń, aktualne (w 2014 roku) wydatki z budżetu płatnika publicznego ponoszone na populacji docelowej analizy wynoszą około 5-7 mln zł.

### **Aktualna liczebność populacji pacjentów, u których interwencja może być zastosowana**

Zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym, SBV może być stosowany u dorosłych chorych na przewlekłe WZW C. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej dla Sovaldi poprzedzono oszacowaniem liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii w programie leczenia WZW C w Polsce. Wyznaczenie tej liczby jest problemem złożonym. Oprócz oszacowania chorobowości w populacji ogólnej należy wziąć również pod uwagę dane o realnym poziomie wykrywania zakażeń HCV (jako, że często przebieg zakażenia jest bezobjawowy), a także dodatkowe czynniki uwzględniane przy kwalifikowaniu do programu lekowego (np. zwłóknienie wątroby) oraz liczbę pacjentów, u których nie udało się wyeliminować wirusa wcześniejszą terapią.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego jest prawdopodobnie bardzo wysoka – liczbę osób z HCV RNA w Polsce szacuje się najczęściej na ok. 230 tysięcy [6]. Należy jednocześnie podkreślić, że analiza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego danych epidemiologicznych o HCV w Polsce przez Zakład Epidemiologii PZH wskazuje, że oszacowania te obarczone są istotnymi błędami [7].

Wyniki tego przeglądu wskazują, że rzeczywista chorobowość HCV w Polsce w populacji ogólnej nie jest znana, natomiast ekstrapolowanie wyników rozpowszechnienia HCV z przeprowadzonych dotychczas badań na ogół społeczeństwa prowadzi do błędnych oszacowań (zależnie od przyjętej metodyki zawyżonych lub zaniżonych) [7].

Większość osób zakażonych HCV nie wie o swojej chorobie, a liczba wykrytych dotychczas przypadków nie jest raportowana wystarczająco długo (przypadki wykrytego zakażenia zgłaszane są od 2006 roku), co stanowi istotne ograniczenie wszystkich oszacowań epidemiologicznych. Zgodnie z szacunkami Koalicji Hepatologicznej, do tej pory zdiagnozowanych zostało ok. 50-55 tys. przypadków HCV [8, 9]. W przeglądzie systematycznym PZH szacuje się jednak, że liczba rozpoznanych przypadków, uwzględniając osoby, u których zakażenie zdiagnozowane zostało przed wprowadzeniem wymogu raportowania wykrywalności zakażeń HCV, to ok. 100 tys. osób [7]. Oszacowanie przedstawione w przeglądzie PZH wydaje się być bliższe rzeczywistości niż wartości wskazywane przez Koalicję Hepatologiczną – tylko w latach 2006–2008, tj. w okresie, w którym w meldunkach epidemiologicznych publikowanych przez PZH raportowano dane o nowo zdiagnozowanych zakażeniach wirusem zapalenia wątroby typu C, zakażenie HCV wykryto u 24,5 tysiąca osób.

Kolejnym poważnym ograniczeniem utrudniającym oszacowanie liczebności osób kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej jest konieczność potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV pozytywnym wynikiem testu na HCV RNA. Brak jest wiarygodnych danych o odsetku HCV RNA w populacji osób ze zdiagnozowanym zakażeniem. W polskich badaniach wśród osób, u których wykryto przeciwciała HCV odsetek HCV RNA wynosił od ok. 18% do ok. 65% (w jednym badaniu było to 100%, przy czym przeciwciała HCV wykryto w tej analizie tylko u 3 osób). Rzeczywista wartość tego parametru wśród wszystkich zdiagnozowanych jest nieznana [7], jednak przy założeniu, że ok. 20-40% zapaleń wątroby ustępuje samoistnie [10], odsetek ten nie powinien być wyższy niż 80%.

Liczba zdiagnozowanych dotychczas przypadków HCV RNA stanowi górny pułap dla liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się dotychczas do programu lekowego (w całym okresie realizacji programu). Rzeczywista liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii jest mniejsza ze względu na możliwy brak zwłóknienia wątroby lub przeciwwskazania do terapii przeciwwirusowej. Zgodnie z danymi raportowanym przez PZH w latach 2006-2008 liczba aktywnych zakażeń WZW C była od ok. dwóch do czterech razy niższa niż nowo wykrytych przypadków zakażenia HCV. Stąd wynika, że jedynie część pacjentów z zakażeniem wymaga leczenia przeciwwirusowego. W latach 1998-2012 PZH raportowało łącznie ok. 33,8 tysiąca wystąpień WZW C – zarówno przewlekłych jak i ostrych. Wskaźniki chorobowości między województwami są jednak bardzo zróżnicowane, co może sugerować, że nie wszystkie wystąpienia choroby są raportowane w opracowaniach centralnych.

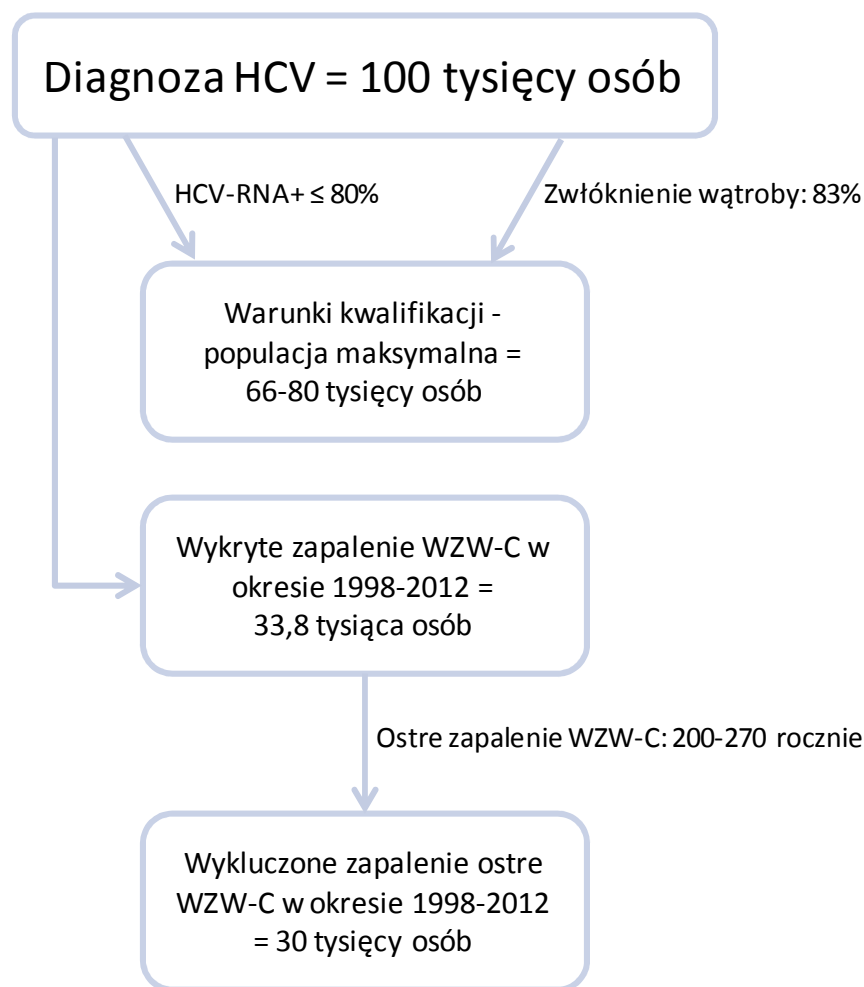
Kolejnym czynnikiem stanowiącym kryterium kwalifikacji do programu leczenia WZW C jest występowanie klinicznie istotnego zwłóknienia wątroby. Nie zidentyfikowano danych dotyczących poziomu zwłóknienia choroby w ogólnej populacji zakażonych HCV w Polsce (patrz analiza ekonomiczna [1]). W przeglądzie systematycznym Thein 2008 [11] dotyczącym progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów zakażonych HCV, w którym uwzględniono 111 badań (ponad 30 tysięcy

pacjentów), odsetek osób bez zwłóknienia wątroby w populacji zakażonych wyniósł ok. 17%. Ze względu na brak odpowiednich polskich danych epidemiologicznych w analizie wykorzystano dane z tego opracowania pomimo ograniczonej wiarygodności tego parametru do danych o populacji polskiej.

Maksymalną zakwalifikowaną do tej pory liczbę pacjentów (leczoną kiedykolwiek w okresie prowadzenia terapii przeciwwirusowej w Polsce) oszacować można zatem jako część zdiagnozowanych pacjentów z HCV (100 tys. osób), u których wykrywa się obecność HCV RNA (maksymalnie 80% zakażonych) i u których wystąpiło istotne klinicznie zwłóknienie wątroby (83%). W konsekwencji maksymalna liczba osób, jakie kiedykolwiek kwalifikowały się do leczenia przeciwwirusowego w związku z zakażeniem HCV, to od 66 do 80 tysięcy osób. Oszacowane wartości stanowią maksymalny poziom dla możliwości kwalifikacji do leczenia w programie – liczba pacjentów, u których w latach 1998-2012 w meldunkach epidemiologicznych PZH raportowano WZW C (w tym zapalenie ostre) wyniosła jedynie ok. 33,8 tysiąca (Biuletyny roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” [12]). Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (statystyka JGP z okresu 2009-2012, grupa G16 „Ostre choroby wątroby” wskazanie „Ostre zapalenie wirusowe zapalenie wątroby C” [13]), rocznie leczonych jest ok. 200-270 przypadków z ostrym WZW C. Kompilując dane PZH i NFZ, szacunkowa liczba osób z rozpoznaniem przewlekłym WZW C wynosi ok. 30 tysięcy pacjentów.



**Wykres 1.**  
**Epidemiologia WZW C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekle WZW C**



Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z raportów o liczbie świadczeń realizowany w ramach tego programu. Liczbę pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego) w latach 2011–2014, przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 4). W pierwszym półroczu 2013 roku do programu kwalifikowano ok. 693 pacjentów miesięcznie (w ciągu roku zakwalifikowano łącznie 7 111 osób). W analogicznym okresie 2014 roku do programu włączano ok. 830 pacjentów miesięcznie (w pierwszym półroczu 2014 roku włączono 4 977 pacjentów) [5]. Dane za poprzednie lata (2011–2012) nie pozwalają określić precyzyjnie, ilu pacjentów włączono do programu. W roku 2011 przez pierwsze pół roku pacjenci byli leczeni w ramach wspólnego programu dla WZW B i WZW C, natomiast w roku 2012 przez pierwsze pół roku obowiązywał program terapeutyczny, a przez kolejne pół – program lekowy (raportowane liczby pacjentów mogą się pokrywać). Raportowane przez NFZ dane dotyczące refundacji leków (rozdział 13.1) wskazują, że zużycie leków stosowanych w terapii WZW C w latach 2008–2014 było względnie stabilne z niewielkim wzrostem odnotowanym w 2013 roku w związku z wprowadzeniem

refundacji BOC i TVR. Wobec tego liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia w poszczególnych latach powinna być zbliżona. Jeśli założyć, że w całym okresie 2008–2012 liczba pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w programie była analogiczna do liczby włączonych do terapii w pierwszej połowie 2013 roku, wówczas w latach 2008–2012 do programu włączono by blisko 42 tysiące osób. Brak jest danych o liczbie świadczeń realizowanych w latach 2004–2007, które umożliwiłyby prognozę liczby pacjentów leczonych w pierwszym okresie realizacji programu.

Należy także zaznaczyć, że w 2013 roku rozszerzono zakres terapii finansowanych w ramach programu lekowego o schematy zawierające BOC i TVR, otwierając nową ścieżkę terapeutyczną dla chorych, u których wyczerpały się dotychczasowe opcje leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] Wzrost liczby pacjentów w 2013 roku i w pierwszej połowie 2014 roku wynika zatem częściowo ze zwiększenia dostępności do terapii i włączania do programu chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii, skumulowanych z kilku wcześniejszych lat. W kolejnych latach należy się spodziewać ustabilizowania się liczby leczonych w programie.

**Tabela 4.**  
Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013

Parametr	VII-XII 2011	2012 (TPZ)	2012 (PL)	2013	I-VI 2014
Liczba osób w TPZ/PL	2 312	5 573	6 544	7 111	4 977

Nie u wszystkich pacjentów sprawozdawanych do NFZ zrealizowano pełny kurs terapii: przyrównując liczbę leczonych w 2013 roku do liczby zrefundowanych opakowań interferonów, średni czas leczenia wynosi ok. 22 tygodnie (rozdz. 13.4), co jest znacznie poniżej standardowych długości terapii (24 lub 48 tygodni). Taka niska średnia wynika prawdopodobnie z przerywania terapii (działania niepożądane, brak skuteczności), jednak dane dotyczące skali tych zjawisk nie są udostępniane przez NFZ.

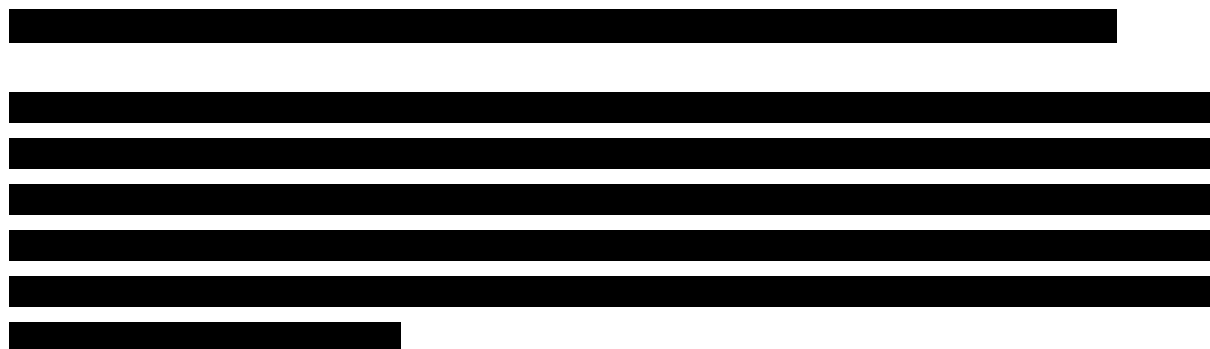
**Tabela 5.**  
Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFN $\alpha$  w 2013 r.

	Sprzedaż (2013)	Średnia dawka na tydzień	Liczba tygodni terapii	Liczba pacjentów w programie	Średni estymowany czas terapii
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	21,4 mln mg	173 mg <sup>a</sup>	124 265	5 554	22,4 tyg.
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	3,5 mln mg	102 mg <sup>a</sup>	34 416	1 557	22,1 tyg.

a) średnie dawkowanie oszacowane na podstawie danych o wielkości sprzedaży opakowań PegIFN $\alpha$

Sovaldi może dodatkowo być stosowane w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia interferonami. Według odnalezionych badań tacy pacjenci stanowią ok. 4% wszystkich diagnozowanych z WZW C (por. rozdział 13.3.3). Tym samym liczbę pacjentów, u których preparat Sovaldi mógłby być zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i w ramach obowiązujących w Polsce warunków kwalifikacji do leczenia PegIFN $\alpha$  i RBV w 2014 roku można szacować maksymalnie

na 8,8 tysiąca osób (liczba osób leczonych w ciągu roku kalendarzowego, tj. pacjenci rozpoczynający terapię i kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednim roku; Tabela 6).



### Aktualna liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2014 roku przeprowadzono z wykorzystaniem tej samej metodyki co w przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy. Szczegółowe omówienie uwzględnionych źródeł danych i przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz. 13). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualnie (w 2014 roku) liczba pacjentów w zdefiniowanej populacji chorych wynosi około 2,0 tys. osób (Tabela 6). W liczebności populacji docelowej uwzględniono także pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni z powodu braku opcji terapeutycznych.

**Tabela 6.**  
Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFNa

Populacja	Liczba pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	8 842 <sup>a</sup>
Populacja docelowa	2 563

a) wartość oszacowana na podstawie danych dla 2014 roku przy założeniu rozkładu liczby zakwalifikowanych pacjentów w kolejnych półroczach jak w 2013 roku

## 1.4. Interwencja oceniana

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: nie przydzielono

**Mechanizm działania:** Sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203). Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza.

**Wskazania do stosowania:** Preparat Sovaldi® wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi.

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** Rekomendowana dawka leku to 400 mg/dobę, przyjmowana doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Nie zaleca się redukcji dawki w trakcie trwania terapii. Schemat oraz czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 7). [3]

Tabela 7.  
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja pacjentów z WZW C <sup>a</sup>	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]	Oznaczenie
GT1, 4-6	SBV + PegIFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup>	12 <sup>d</sup>	SPR12
	SBV + RBV <sup>c</sup>	24	SR24
GT2	SBV + RBV	12 <sup>d</sup>	SR12
GT3	SBV + PegIFN $\alpha$ + RBV	12 <sup>d</sup>	SPR12
	SBV + RBV	24	SR24
Oczekujący na przeszczep wątroby	SBV + RBV	do momentu transplantacji	–

a) włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV

b) brak danych potwierdzających skuteczność terapii u pacjentów z genotypem 1 u pacjentów wcześniej leczonych

c) pacjenci niekwalifikujący się do leczenia PEG-IFN- $\alpha$

d) można rozważyć wydłużenie terapii do 24 tygodni u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację sofosbuwiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [3]

**Status refundacyjny:** Obecnie preparat Sovaldi nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [3]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2] i analizie efektywności klinicznej [3].

## 1.5. Projekt programu lekowego

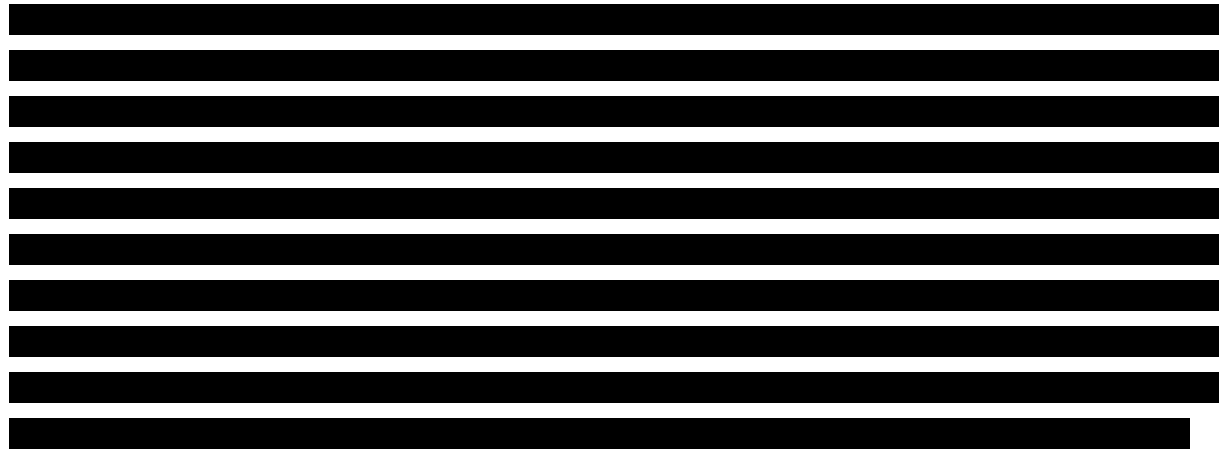


[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

## 1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia SBV będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego w populacji docelowej analizy począwszy od 1 lipca 2015 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, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego, w którym preparat Sovaldi nie jest finansowany ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia jego finansowania w ramach nowego programu lekowego „Leczenie sofosbuvirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatnie wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika.



Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby opakowań preparatów peginterferonu  $\alpha$  zrefundowanych w kolejnych latach 2008-2014 (dla 2014 roku dane z okresu styczeń-listopad). W celu oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano analizy liczebności populacji pacjentów leczonych z przewlekłym WZW C w Polsce (niezależnie od genotypu). W obliczeniach wykorzystano wyłącznie dane dla PegIFN $\alpha$  z uwagi na to, że są one stosowane we wszystkich refundowanych schematach leczenia WZW C, podczas gdy pozostałe leki są refundowane od niedawna (BOC, TVR), co istotnie ogranicza zasób dostępnych danych albo koszt ich refundacji jest wyraźnie zaniżony (RBV). Wykorzystując dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków, wyznaczono liczbę tygodni terapii (WOT, ang. *weeks of treatment*) dla poszczególnych leków. Następnie na podstawie danych dotyczących udziałów PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b zaczerpniętych z publikacji Kaczor 2012 [15] wydzielono liczbę WOT przypadającą na terapię WZW C w latach 2008-2014. Na podstawie uzyskanych wartości dokonano prognozy liczby WOT przypadającej na kolejne lata analizy, poczynając od 1 lipca 2015 roku. Kalkulacja liczby pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe w danym roku analizy opierała się na skompilowaniu oszacowanej liczby

WOT w tym roku, przeciętnej długości kursów terapii przeciwwirusowej oraz charakterystyk pacjentów z WZW C w Polsce. Uwzględnione parametry określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych i epidemiologicznych oraz zapisów obowiązującego programu leczenia WZW C. Na podstawie danych epidemiologicznych i danych o skuteczność terapii poszczególnymi lekami wyodrębniono [REDACTED], a następnie poszczególne subpopulacje pacjentów i przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia z zastosowaniem ocenianych interwencji. W obliczeniach założono równomierne wchodzenie pacjentów do programu w ciągu roku.

W kolejnych latach analizy wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii nie uwzględniono pacjentów leczono przed 1 lipca 2014 roku (tj. wcześniej niż rok przed rozpoczęciem 1. roku analizy), a jedynie tych, którzy leczeni byli po tym dniu i nie odpowiedzieli na terapię. Takie podejście może prowadzić do zaniżenia wyników oszacowania liczebności ocenianej populacji i generowanych w niej kosztów w początkowych latach analizy.

Udziały poszczególnych substancji w rynku określono przy założeniu, że w danej subpopulacji pacjentów stosowana jest najbardziej skuteczna spośród dostępnych opcji terapeutycznych, a w przypadku dostępności kilku schematów o zbliżonej skuteczności, na podstawie najaktualniejszych danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014 roku.

Szczegółowy opis sposobu kalkulacji liczby pacjentów włączonych do programu lekowego w kolejnych latach analizy przedstawiono w aneksie (rozd. 13.1).

**Tabela 8.**  
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych rozpoczynająca leczenie w ramach programu lekowego	Dane NFZ, dane dot. efektywności i czasu trwania terapii, badania epidemiologiczne i obserwacyjne	[16–27]
	Liczba pacjentów wcześniej leczonych rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego		
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założono stosowanie interwencji o możliwie najwyższej efektywności w danej grupie, dane NFZ	x
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym		
Koszty	Koszty leków	Zamawiający, wykaz leków refundowanych.	[28]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Analiza ekonomiczna	[1]
Efektywność terapii	Odsetek pacjentów uzyskujących SVR	Analiza ekonomiczna, analiza kliniczna	[1, 3]
	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 dla SBV.
2. Oszacowano liczbę [REDACTED] kwalifikujących się do terapii w programie leczenia WZW C, przeciętną liczbę kursów terapii PegIFN $\alpha$  + RBV  $\pm$  BOC/TVR przypadających na leczenie tych pacjentów w kolejnych latach oraz średnią liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w ciągu roku.
3. Przeprowadzono symulację ścieżki leczenia pacjentów z WZW C w scenariuszu istniejącym (przy założeniu utrzymania obecnego stanu finansowania terapii stosowanych w przewlekłym WZW C) i nowym (przy założeniu finansowania SBV zgodnie z projektem programu lekowego) z uwzględnieniem skuteczności terapii, możliwości zastosowania drugiej linii leczenia oraz założeń obowiązującego oraz projektowanego programu lekowego.
4. Obliczono przewidywane wydatki związane z finansowaniem leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu istniejącym i nowym w kolejnych latach analizy, poczynając od 1 lipca 2015 roku.
5. Obliczono wydatki inkrementalne na leki.
6. Obliczono wydatki inkrementalne na diagnostykę.
7. Obliczono całkowite wydatki inkrementalne, uwzględniające wydatki na leki i diagnostykę.

### 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, 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 [29], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania Sovaldi oraz aktualny sposób finansowania leków przeciwwirusowych w populacji docelowej (program lekowy) dla leków uwzględnionych w analizie nie

dochodzi do współpłacenia pacjentów za terapię. Potencjalnymi kategoriami kosztowymi, w ramach których mogłoby dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, są koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych i koszty odległych powikłań WZW C. Wydaje się jednak, że koszty ponoszone przez pacjenta na leczenie działań niepożądanych są znikome w odniesieniu do kosztów leków przeciwwirusowych [15], natomiast koszty odległych powikłań WZW C ujawnią się najpewniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszej analizie. W związku z tym wymienione kategorie kosztowe nie zostały uwzględnione w obliczeniach analizy, a wyniki analizy BIA dla obu perspektyw są jednakowe. Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia z zastosowaniem preparatu Sovaldi będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2015 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [30], 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, że stan równowagi najprawdopodobniej ustali się w dłuższym okresie czasu w związku z przewidywaną zmianą liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo wywołaną wprowadzeniem terapii preparatem Sovaldi. Wynika to przede wszystkim z faktu, że udostępnienie terapii bezinterferonowej umożliwi leczenie u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonów, a także po niepowodzeniu dostępnych opcji terapeutycznych, u których obecnie nie jest stosowane leczenie przeciwwirusowe. Biorąc pod uwagę dane o wysokiej skuteczności terapii z zastosowaniem SBV, w dłuższym okresie powinno także dochodzić do spadku liczby osób zakażonych wirusem oraz wymagających zastosowania kolejnych linii terapii. W celu odzwierciedlenia tych zjawisk w analizie uwzględniono odpowiednio długi horyzont czasowy.

## 2.5. Populacja docelowa

[REDACTED]

Ze względu na brak rejestrów i wiarygodnych badań epidemiologicznych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby osób kwalifikujących się do nowego programu leczenia WZW C, liczbę pacjentów oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla PegIFN $\alpha$ . Podejście takie zostało też zasugerowane przez ekspertów klinicznych (prof. Robert Flisiak, prof. Waldemar Halota, dr Krzysztof

Tomasiewicz), którzy wskazali, że kwalifikacja do programu odbywa się względnie płynnie i liczba leczonych osób najlepiej oddaje liczbę osób kwalifikujących się do terapii.

W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono zgodnie z następującym schematem:

- na podstawie historycznego zużycia PegIFN $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C przeprowadzono prognozę zużycia tego leku w WOT na kolejne lata analizy poczynając od 1 lipca 2015 roku,
- na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypów wirusa HCV, stopni zwłóknienia wątroby, wariantu genu IL28B oraz linii leczenia przeciwwirusowego w populacji pacjentów z WZW C w Polsce wyznaczono rozkład tych pacjentów na podgrupy różniące się sposobem stosowania PegIFN $\alpha$  w schematach dwulekowych i trójlekowych,
- obliczono przeciętną długość stosowania PegIFN $\alpha$  w schematach dwulekowych i trójlekowych w wyróżnionych podgrupach chorych na podstawie danych o przerywaniu terapii z badań klinicznych i zapisów obowiązującego programu leczenia WZW C,
- korzystając z wyników obliczeń wykonanych w poprzednich krokach, dokonano podziału prognozowanej liczby tygodni leczenia (WOT) PegIFN $\alpha$  na kolejne lata analizy (krok 1.) na liczby WOT przypadające na poszczególne podgrupy pacjentów [REDACTED], a następnie przy uwzględnieniu wyznaczonych dla nich przeciętnych długości terapii PegIFN $\alpha$  (krok 3.) wyznaczono liczbę sprzedanych kursów terapii PegIFN $\alpha$ ,
- na podstawie liczby zrefundowanych kursów terapii PegIFN $\alpha$  wyznaczono liczbę pacjentów leczonych i rozpoczynających terapię przeciwwirusową w kolejnych latach analizy z podziałem na genotypy HCV, linie leczenia przeciwwirusowego oraz stopnie zwłóknienia wątroby.

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące charakterystyk populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, na bazie których w ramach obowiązującego programu lekowego dokonywany jest wybór stosowanego schematu terapii przeciwwirusowej, tj.:

- genotyp HCV,
- stopień zwłóknienia wątroby,
- wcześniejsze terapie,
- wariant genu IL28B,
- występowanie przeciwwskazań do IFN.

Charakterystyki pacjentów opisano na podstawie wyników badań dotyczących polskich chorych z przewlekłym WZW C, zestawienie wartości oszacowanych parametrów przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9). Szczegółowy opis danych i ich źródeł znajduje się w rozdziale 13.3.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C**

Parametr	Wartość
Genotypy wirusa	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%
Odsetek pacjentów uprzednio leczonych	27%
Wariant genu IL28B	18%
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do IFN	3,8%

Na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań preparatów PegIFN $\alpha$  w latach 2008-2014 (do listopada tego roku) oraz charakterystyk populacji pacjentów z WZW C w Polsce (por. 13) w analizie oszacowano liczbę tygodni terapii zrefundowanych w poszczególnych grupach chorych w kolejnych latach. Prognozę sprzedaży analizowanych leków na kolejne lata analizy opracowano przy założeniu trendu liniowego dla łącznej sprzedaży PegIFN $\alpha$  i logarytmicznego dla sprzedaży preparatów PegIFN $\alpha$ 2b. Podział całkowitej konsumpcji PegIFN $\alpha$  w scenariuszu istniejącym pomiędzy zużycie generowane przez poszczególne podgrupy pacjentów przedstawiony został w rozdziale 13. W poniższej tabeli (Tabela 10) przedstawiono podsumowanie tych danych.

**Tabela 10.**  
**Prognozowana liczba tygodni terapii (WOT) w kolejnych latach analizy przy założeniu braku refundacji SBV**

Populacja	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Genotyp 1 <sup>a</sup>	105 600	105 064	104 587	104 162	103 780
Genotyp 2	0	0	0	0	0
Genotyp 3	6 060	6 026	5 996	5 969	5 944
Genotyp 4/5/6	6 274	6 242	6 213	6 187	6 165

Następnie na podstawie zużycia leków z podziałem na poszczególne grupy pacjentów, przy uwzględnieniu przeciętnej długości czasu terapii dwulekowej wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach. W tym celu założono, że pacjenci są równomiernie kwalifikowani do programu w ciągu roku, tj. tak sama liczba pacjentów rozpoczyna terapię w kolejnych 4-tygodniowych cyklach. Liczba pacjentów została wyznaczona tak, aby sumaryczna liczba tygodni terapii PegIFN $\alpha$  tych pacjentów w poszczególnych latach była równa liczbie tygodni terapii prognozowanej na podstawie danych sprzedażowych.

Obliczenia przeprowadzone na podstawie sprzedaży PegIFN $\alpha$  - z uwagi na stosowanie tego leku w terapii skojarzonej z BOC i TVR - obrazują liczby pacjentów leczonych w sytuacji dostępności terapii dwu- i trójlekowych. Refundacja terapii trójlekowych z BOC lub TVR wprowadzono w maju 2013 roku. Wg ekspertów klinicznych pierwsi pacjenci do tych terapii zostali włączeni jesienią 2013 roku. Refundacja tych schematów nie wpływa na zmianę liczby pacjentów niekwalifikujących się do terapii, gdyż wprowadzone schematy mogą być stosowane wyłącznie w połączeniu z interferonami. Odnośnie pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu terapii, część takich chorych najprawdopodobniej rozpoczęła leczenie wprowadzonymi w 2013 roku TVR i BOC, co zostało jednak ujęte we wzroście sprzedaży PegIFN $\alpha$  w latach 2013–2014. Oznacza to, że i ta grupa chorych została ujęta w obliczeniach analizy.

Przeprowadzone obliczenia wykorzystano do oszacowania liczby pacjentów [REDACTED] rozpoczynających leczenie w programie lekowym w kolejnych latach. Przyjęto, że liczba pacjentów wcześniej nieleczonych rozpoczynających terapię w kolejnych latach będzie odpowiadać przeprowadzonej prognozie. Dla pacjentów wcześniej leczonych wykorzystano tylko dane z okresu 1 lipca 2015 roku - 1 lipca 2016 roku (1. rok analizy), a dane dla kolejnych lat analizy obliczono przy założeniu odpowiedniej skuteczności schematów terapeutycznych (por. rozdz. 13.5). Im wyższa skuteczność terapii, tym mniej pacjentów będzie wymagało wdrożenia leczenia kolejnej linii. W szczególności refundacja schematów z SBV spowoduje, że mniejsze będzie zapotrzebowanie na kolejne linie leczenia. Dodatkowo w ramach populacji docelowej uwzględniono pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$ .

Zestawienie liczby pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11, Tabela 12).

**Tabela 11.**  
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach analizy

Populacja	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Razem</b>	289	287	286	285	283
<b>I linia leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Kolejne linie leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0
<b>I linia leczenia</b>	184	183	182	181	180
<b>Kolejne linie leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0
<b>I linia leczenia</b>	105	104	104	103	103
<b>Kolejne linie leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0

**Tabela 12.**  
**Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy**

Populacja	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Razem</b>	366	289	290	291	293
<b>I linia leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Kolejne linie leczenia</b>	0	0	0	0	0
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0
<b>I linia leczenia</b>	184	183	182	181	180
<b>Kolejne linie leczenia</b>	49	1	3	4	6
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0
<b>I linia leczenia</b>	105	104	104	103	103
<b>Kolejne linie leczenia</b>	28	0	1	3	4
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0

Różnice w liczebności populacji docelowej między scenariuszem istniejącym i prognozowanym wynikają z:

- uwzględnienia w scenariuszu nowym pacjentów niekwalifikujących się do terapii interferonem, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej opcji terapeutycznej, natomiast w przypadku refundacji SBV będą leczeni w ramach programu lekowego,
- wyższej skuteczności leczenia schematami SBV niż innymi schematami, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie liczby pacjentów leczonych w ramach II linii terapii.

## 2.6. Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej

W analizie założono, że pacjenci będą otrzymywać terapię najskuteczniejszym możliwym schematem, zgodnie z założeniami obowiązującego oraz projektowanego programu lekowego.

W przypadku podjęcia decyzji o wprowadzeniu proponowanego programu lekowego, terapia SBV będzie alternatywą dla schematu PegIFN $\alpha$  + RBV lub terapii objawowej. Ze względu na istotnie wyższą skuteczność schematów z SBV w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi założono, że oceniana interwencja zastosowana zostanie u wszystkich pacjentów z populacji docelowej.

Ze względu na zbliżoną skuteczność tych schematów (patrz rozdz. 13.5) w analizie założono dla nich równe udziały (50%) w rozważanej populacji chorych.







[Redacted table content]

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

[Redacted table content]

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

[Redacted table content]

Finansowanie leków przeciwwirusowych w terapii WZW C w Polsce odbywa się z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. Ceny urzędowe preparatów refundowanych w ocenianej populacji pacjentów zgodnie ze stanem na marzec 2015 roku (obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. [32]) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19). Dodatkowo w tabeli przedstawiono koszty tych preparatów zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii od stycznia do listopada 2014 roku.

Tabela 19.  
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego [zł]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt na podstawie DGL
Peginterferon m alfa-2a	Pegasys	90 mcg / 0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	405,00	425,25	425,25	387,63
		135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99	698,24	698,24	603,54
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00	850,50	850,50	798,29
		270 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	664,99	698,24	698,24	603,29
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	810,00	850,50	850,50	793,07
Peginterferon m alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00	311,85	311,85	296,11
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80	748,44	748,44	713,45
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20	498,96	498,96	475,83
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00	935,55	935,55	888,51
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00	623,70	623,70	594,52
Boceprevirum	Victrelis	200 mg	336 kaps.	13 433,60 zł	14 105,28 zł	14 105,28 zł	14 008,62
Telaprevirum	Incivo	375 mg	42 tabl. (1 but.)	9 838,80 zł	10 330,74 zł	10 330,74 zł	8 545,36
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98	1325,08	1324,90	0,00
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02	1987,67	1987,34	2,45
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26	1656,12	1656,12	2,53

W ramach analizy wyznaczono średnie koszty za 1 mg poszczególnych leków korzystając z cen urzędowych refundowanych preparatów i ich kosztów zgodnych z aktualnym komunikatem DGL NFZ oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 roku [5]. Średnie koszty poszczególnych substancji czynnych wyznaczone na podstawie cen urzędowych uwzględniono w analizie podstawowej, zaś te uzyskane na podstawie wartości kwoty refundacji leków w analizie wrażliwości (wariant D).

W przypadku PegIFN $\alpha$ 2a zalecanym dawkowaniem w leczeniu WZW C jest 180  $\mu$ g / tydzień, niemniej jednak w programie lekowym dopuszczone są modyfikacje dawki (u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych). Wobec tego średni tygodniowy koszt terapii PegIFN $\alpha$ 2a wyznaczono w analizie przy uwzględnieniu danych sprzedażowych dotyczących wszystkich opakowań PegIFN $\alpha$ 2a. Uzyskany średni koszt (823 zł) jest zbliżony z kosztem

przy uwzględnieniu zalecanej dawki leku (850,5 zł). Koszt PegIFN $\alpha$  w analizie ustalono na podstawie wszystkich dostępnych preparatów PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b.

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  pokrywali producenci interferonów [33]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po wprowadzeniu zmian w zasadach refundacji leków – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [34]. Wobec powyższych przesłanek w analizie przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. Przyjęte podejście jest konserwatywne, tj. zaniża koszty komparatorów. W przypadku schematów nie zawierających interferonu, tj. H24 + RBV u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, w analizie uwzględniono koszty RBV zgodnie z jej ceną urzędową. Szczegółowe omówienie aspektów związanych z kosztem RBV przedstawiono w analizie ekonomicznej [1]. Dawkowanie RBV ustalono na poziomie 1200 mg/dobę na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz średniej masy ciała w ocenianej populacji chorych (patrz rozdz. 13.3).

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  pokrywali producenci interferonów [33]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po wprowadzeniu zmian w zasadach refundacji leków – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [34]. Wobec powyższych przesłanek w analizie przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. W przypadku schematów nie zawierających interferonu, tj. SBV + RBV, w analizie uwzględniono koszty RBV zgodnie z jej ceną urzędową. W ramach analizy wrażliwości (wariant E1) uwzględniono ceny urzędowe preparatów RBV niezależnie od zastosowanego schematu. Szczegółowe omówienie aspektów związanych z kosztem RBV przedstawiono w analizie ekonomicznej [1]. Dawkowanie RBV ustalono na poziomie 1200 mg/dobę na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz średniej masy ciała w ocenianej populacji chorych (patrz rozdz. 13.3).

W poniższej tabeli (Tabela 20) przedstawiono przyjęte koszty tygodniowej terapii z zastosowaniem uwzględnionych w analizie leków. Koszty leków aktualnie refundowanych przedstawiono z rozróżnieniem na źródło uwzględnionych danych (wykaz leków refundowanych i aktualny komunikat DGL NFZ).

**Tabela 20.**  
**Koszty tygodniowej terapii**

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Wykaz leków refundowanych (analiza podstawowa)	Komunikat DGL NFZ (scenariusz 7)
<b>Peginterferonum alfa-2a</b>	172,6 µg / tydzień	1. rok: 779,66 zł 2. rok: 783,83 zł 3. rok: 787,71 zł 4. rok: 791,32 zł 5. rok: 794,70 zł	1. rok: 726,32 zł 2. rok: 729,82 zł 3. rok: 733,06 zł 4. rok: 736,09 zł 5. rok: 738,93 zł
<b>Peginterferonum alfa-2b</b>	102,2 µg / tydzień		
<b>Ribavirinum (analiza podstawowa)</b>	1200 mg / dzień	uwzględnione w kosztach IFN; 496,84 zł w schematach bez IFN	uwzględnione w kosztach IFN; 0,65 zł w schematach bez IFN
<b>Ribavirinum (wariant E1)</b>		496,84 zł niezależnie od kosztów IFN	0,65 zł niezależnie od kosztów IFN

b) koszt terapii PegIFNα różni się w kolejnych latach ze względu na zmieniające się udziały PegIFNα2a i PegIFNα2b

## 2.7.2. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku [4], każda z substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej:

- 1024.1, interferonum alfa;
- 1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a;
- 1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b;
- 1074.1, Peginterferonum alfa 2a;
- 1074.2, Peginterferonum alfa 2b;
- 1075.0, Ribavirinum;
- 1113.1, inhibitory proteazy – boceprewir;
- 1113.2, inhibitory proteazy – telaprewir.

W analizie przyjęto założenie, że preparat Sovaldi® także będzie refundowany w ramach odrębnej grupy limitowej, dla której podstawę limitu będzie stanowiła jego cena hurtowa.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [35], w przypadku preparatu Sovaldi dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdyż nie są spełnione warunki wymienione w artykule:

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

Równocześnie należy wziąć pod uwagę brzmienie ustępu 3. tego artykułu, który uprawnia do kwalifikacji leku do wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii SBV w leczeniu przewlekłego WZW C zarówno wśród pacjentów dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Sovaldi jest lekiem innowacyjnym, który wyróżnia się od innych leków przeciwwirusowych obecnie refundowanych w Polsce:

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania,
- istotnie wyższą skutecznością w leczeniu przewlekłego WZW C. [3]

Potwierdza to słuszność przyjętego założenia o utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla preparatu Sovaldi.

### 2.7.3. Monitorowanie terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczału za diagnostykę dla terapii dwulekowej PegIFN $\alpha$  + RBV określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym* [36] wynoszącą 69 punktów. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 zł (Tabela 21).

Na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie sposobu diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem SBV, w analizie przyjęto, że wycena tych świadczeń będzie taka sama jak dla PegIFN $\alpha$  + RBV.

**Tabela 21.**  
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52	3 588 <sup>a</sup>

a) ryczałt roczny

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ, ryczałt roczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie (jednorazowo, raz w roku, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych, nie więcej niż do kwoty określonej). Koszty

diagnostyki dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie naliczono proporcjonalnie do czasu pobytu pacjenta w programie.

## 2.8. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- wariant B: struktura zwłóknienia wątroby,
- wariant C: odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami,
- wariant D: koszty leków,
- wariant E: koszt RBV.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 5. Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY



W kolejnych latach analizy wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii nie uwzględniono pacjentów leczono przed 1 lipca 2014 roku (tj. wcześniej niż rok przed rozpoczęciem 1. roku analizy), a jedynie tych, którzy leczeni byli po tym dniu i nie odpowiedzieli na terapię. Takie podejście może prowadzić do zaniżenia wyników oszacowania liczebności ocenianej populacji i generowanych w niej kosztów w początkowych latach analizy.

Wyniki analizy uzyskane z perspektywy płatnika publicznego, jak i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki są takie same. Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

#### 3.1. Populacja

##### 3.1.1. Scenariusz istniejący

Liczba pacjentów [redacted] kwalifikujących się do leczenia w ramach programów lekowych w pierwszym roku analizy wyniesie ok. 374 osób, z czego ok. 179 będzie w dalszym ciągu leczona na koniec roku, ok. 110 zakończy leczenie oraz ok. 85 nie rozpocznie leczenia (z powodu braku opcji terapeutycznych). W analizowanym 5-letnim horyzoncie czasowym liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wyniesie ok. 1 545 osób, z czego ok. 1 254 zakończy leczenie na koniec ostatniego roku. Liczba pacjentów wyleczonych wyniesie ok. 695 osób. W scenariuszu istniejącym pacjenci nie są leczeni schematami zawierającymi SBV. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.  
Liczebność populacji w kolejnych latach refundacji – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	Rok refundacji				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PegIFN $\alpha$ + RBV <sup>a</sup>	179	178	177	176	176
SBV + PegIFN + RBV <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
SBV + RBV <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
<b>Razem – pacjenci leczeni<sup>a</sup>, w tym</b>	<b>179</b>	<b>178</b>	<b>177</b>	<b>176</b>	<b>176</b>

Liczba pacjentów	Rok refundacji				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Zakończenie leczenia, w tym<sup>b</sup>:</b>	110	398	684	970	1 254
<i>pacjenci z SVR<sup>b</sup></i>	9	166	343	519	695
<b>Oczekujący na leczenie<sup>b</sup></b>	85	93	100	108	116
<b>Razem (skumulowane)</b>	374	669	962	1 254	1 545

a) liczba pacjentów leczonych na koniec roku;  
 b) skumulowana liczba pacjentów po określonej liczbie lat

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

### 3.2. Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki (koszty leków i monitorowania terapii) wyniosą ok. 5,3 mln zł w pierwszym roku analizy, a następnie ok. 7,6 mln zł w każdym kolejnym roku. Łączne wydatki w 5-letnim horyzoncie wyniosą ok. 35,6 mln zł.

Wydatki na leki wyniosą ok. 4,8 mln zł w pierwszym roku analizy, a następnie ok. 7,0 mln zł w każdym kolejnym roku. Łączne wydatki na leki w 5-letnim horyzoncie wyniosą ok. 32,7 mln zł. W scenariuszu istniejącym nie są ponoszone koszty związane z finansowaniem schematów zawierających SBV.



Szczegółowe zestawienie wydatków w scenariuszu istniejącym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.  
Wydatki całkowite płatnika – scenariusz istniejący [mln zł]

Kategoria	Rok refundacji				
	I	II	III	IV	V
Koszty leków, w tym:	4,8	7,0	7,0	7,0	7,0
PegIFN $\alpha$	4,8	7,0	7,0	7,0	7,0
SBV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RBV <sup>a</sup>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Monitorowanie terapii	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>5,3</b>	<b>7,6</b>	<b>7,6</b>	<b>7,6</b>	<b>7,6</b>

a) koszt RBV w terapii skojarzonej z SBV

### 3.3. Scenariusz nowy

[Redacted content]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 29.  
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Liczba pacjentów	Rok refundacji				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
<b>Skumulowana liczba pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie analizy po określonej liczbie lat</b>					
Scenariusz istniejący	374	669	962	1254	1545
<b>Skumulowana liczba pacjentów wyleczonych populacji docelowej w horyzoncie analizy po określonej liczbie lat</b>					
Scenariusz istniejący	9	166	343	519	695

Tabela 30.  
Podsumowanie wyników analizy – wydatki w poszczególnych latach [mln zł]

Kategoria	Rok refundacji				
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz istniejący	5,3	7,6	7,6	7,6	7,6

## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie SBV wymagać będzie wprowadzenia nowego programu lekowego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Sovaldi podawane jest doustnie. Wobec tego terapia schematem SBV + RBV, w przeciwieństwie do pozostałych leków finansowanych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW C w Polsce, które stosowane są wyłącznie w skojarzeniu z interferonami (podawanymi podskórnie), nie generuje dodatkowych kosztów wyposażenia placówek medycznych (sprzętowych, osobowych i innych) – lek jest stosowany samodzielnie przez pacjenta. Terapia schematem SBV +PegIFN $\alpha$  + RBV wymaga zaś tych samych warunków podawania co pozostałe opcje terapeutyczne obecnie stosowane w leczeniu zdefiniowanej populacji chorych. Także wszelkie inne wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) stawiane ośrodkom prowadzącym terapię WZW C nie ulegną zmianie w przypadku wprowadzenia refundacji tego leku. W związku z tym ośrodki, w których aktualnie prowadzone jest leczenie WZW C, będą w stanie prowadzić również terapię lekami Sovaldi.

Biorąc pod uwagę schematy stosowania SBV oraz dane o wysokiej skuteczności tego leku, można oczekiwać, że rozpoczęcie finansowania SBV skróci czas trwania leczenia u pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce, co pozwoli na zmniejszenie liczby wykonanych świadczeń. Ze względu na wysokie szanse uzyskania przez pacjentów odpowiedzi, zastosowanie SBV powinno mieć również korzystny wpływ na zapotrzebowanie na liczbę świadczeń zdrowotnych w kolejnych latach (brak konieczności wprowadzania kolejnej linii terapii, mniejsze ryzyko odległych powikłań wątrobowych).

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 SBV zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie SBV w populacji pacjentów z WZW C.

Tabela 31.  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu SBV ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
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	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w hepatologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości..

**Tabela 32.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie zakresu zmienności
Odsetek pacjentów leczonych	Wariant A0	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 27,1%	-
	Wariant A1	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 29,4%	Górny kraniec przedziału ufności
	Wariant A2	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 24,8%	Dolny kraniec przedziału ufności
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami	Wariant C0	Odsetek 3,8%	-
	Wariant C1	Odsetek 17,3%	Alternatywne źródło danych
Koszty leków	Wariant D0	Ceny urzędowe	-
	Wariant D1	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	Realne koszty leków
Koszt RBV	Wariant E0	Uwzględniony w koszcie PegIFN $\alpha$	-
	Wariant E1	Koszt RBV naliczany osobno	Koszty zgodne z wykazem leków refundowanych

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.







## 6. PODSUMOWANIE

### Populacja

Prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego wyniesie ok. 374 osoby w pierwszym roku analizy oraz ok. 1545 osób w całym 5-letnim horyzoncie czasowym.

W scenariuszu istniejącym ok. 116 pacjentów nie rozpocznie leczenia ze względu na brak dostępnych opcji terapeutycznych. Liczba pacjentów, którzy zakończą leczenie w pierwszym roku wyniesie ok. 110 osób, z czego 9 z nich będzie wyleczonych. W 5-letnim horyzoncie czasowym leczenie zakończy ok. 1254 pacjentów, z czego ok 695 z nich będzie wyleczonych. W scenariuszu istniejącym pacjenci nie są leczeni schematami zawierającymi SBV.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wydatki w scenariuszu istniejącym

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane całkowite wydatki (z obu perspektyw) wyniosą ok. 5,3 mln zł w pierwszym roku analizy oraz ok. 7,6 mln zł w każdym kolejnym roku. Łączne wydatki w 5-letnim horyzoncie wyniosą ok. 35,6 mln zł. Wydatki na leki wyniosą ok. 4,8 mln zł w pierwszym roku analizy oraz ok. 7,0 mln zł w każdym kolejnym roku. Wydatki na leki w 5-letnim horyzoncie wyniosą łącznie ok. 32,7 mln zł. W scenariuszu istniejącym nie są ponoszone koszty związane z finansowaniem schematów zawierających SBV.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8. OGRANICZENIA

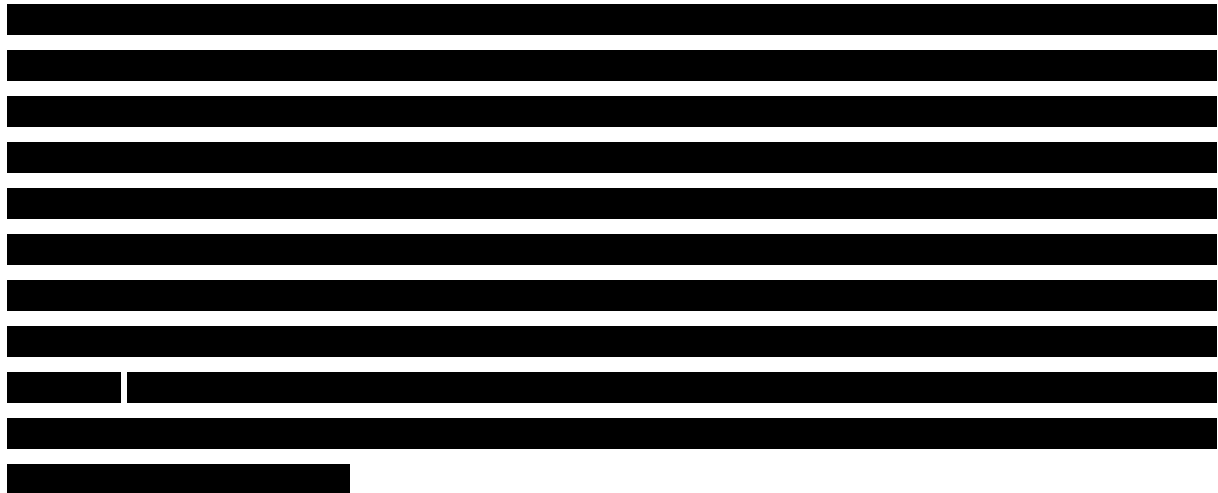
- Oszacowanie liczebności populacji spełniającej warunki kwalifikacji do programu leczenia WZW C przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby osób zakwalifikowanych do leczenia WZW C w latach 2008-2014. Zależności opisujące epidemiologię WZW C i przebieg choroby, które są kluczowe przy wyznaczeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii w ramach programu (ze zdiagnozowanym WZW C, z pozytywnym oznaczeniem HCV RNA i ze zwłóknieniem wątroby), wydają się wskazywać, że oczekiwana liczba pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapii WZW C może być w najbliższym okresie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili te warunki w latach 2008-2014 (stabilna wykrywalność HCV, stosunkowo powolny przebieg choroby). Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie, w szczególności jeżeli wprowadzone zostaną odpowiednie programy przesiewowe mające na celu zidentyfikowanie osób zakażonych HCV.
- Oszacowanie liczby średniej długości terapii PegIFN $\alpha$ 2a w populacji docelowej przeprowadzone zostało na podstawie danych o zużyciu interferonów  $\alpha$  we wskazaniu przewlekłe WZW C oraz WZW B. Oszacowania zużycia PegIFN $\alpha$ 2a przez pacjentów z przewlekłym WZW C dokonano na podstawie danych z rejestru SMPT za lata 2006-2011. Oszacowania te mogą być niedokładne ze względu na różnice w trendach zużycia PegIFN $\alpha$  w kolejnych latach. Brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru.
- Liczbę kursów poszczególnych terapii przeciwwirusowych oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii PegIFN $\alpha$ , ze względu na konstrukcję obowiązującego programu lekowego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi  $\alpha$  oraz naturalnym  $\alpha$ .
- Liczbę terapii trójlekowych z BOC/TVR w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych o liczbie zrealizowanych terapii dwulekowych PegIFN $\alpha$  i RBV. Ze względu na stosunkowo krótki czas refundacji BOC/TVR prognozowanie sprzedaży w oparciu o dotychczasowe zużycie miałyby ograniczoną wiarygodność. Z uwagi na stosowanie tych leków w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  zastosowane w analizie podejście wydaje się być uzasadnione.
- Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN określono na podstawie odnalezionych zagranicznych badań. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających oszacować ten parametr. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN zostali oszacowani jako odsetek pacjentów rozpoczynających terapię w ramach pierwszej linii leczenia. Nie uwzględniono zatem osób, które zostały zdiagnozowane w latach wcześniejszych, jednak nie rozpoczęły terapii ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. Przyjęta liczba pacjentów może być również zaniżona jako, że w badaniach nie raportowano liczby pacjentów z nietolerancją lub działaniami niepożądanymi po terapii PegIFN $\alpha$ . Z drugiej strony, w odnalezionych badaniach raportowano łączne odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia PegIFN $\alpha$  lub RBV. Stąd, przyjęta wartość może być zawyżona.

- Czas trwania terapii w schemacie dwulekowym oraz czas trwania terapii w schemacie trójlekowym z BOC przyjęte zostały na podstawie danych z analizy wpływu na budżet dla BOC będącej częścią raportu HTA [37]. Wszystkie ograniczenia tej analizy są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie.
- Nie uwzględniono w analizie kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów powikłań WZW C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią z zastosowaniem SBV a pozostałymi schematami ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet. Potencjalne różnice w wymienionych kategoriach kosztowych między porównanymi scenariuszami wynikać będą ze zmniejszonej częstości ciężkich powikłań wątrobowych oraz działań niepożądanych przy zastosowaniu schematów z Sovaldi w miejsce dotychczas stosowanych schematów terapeutycznych. Pominięcie tych kosztów w analizie prowadzi do niedoszacowania dodatkowych oszczędności, jakie mogą wynikać z wprowadzenia terapii SBV.

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Sovaldi® (sofosbuvir) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Skala potrzeb związanych z terapią przewlekłego WZW C jest znacząco większa niż wynika to z raportów o obecnie realizowanych świadczeniach. Według szacunków nawet 230 tys. osób w Polsce ma wskazania do leczenia interferonami  $\alpha$ . [6] Przebieg choroby ma często charakter bezobjawowy, co w efekcie sprawia, że większość pacjentów nie wie o swojej chorobie. Roczna wykrywalność na poziomie ok. 2000 rocznie (wg Państwowego Zakładu Higieny, PZH) zapewnia stabilny poziom liczby realizowanych świadczeń. Wykrycie wszystkich przypadków, które mogłyby być leczone w kolejnych latach w ramach obowiązującego lub proponowanego programu lekowego, wymagałoby przeprowadzenia badań diagnostycznych dla wszystkich osób, które mogą być potencjalnie zakażone wirusem, a więc osób, które mogły mieć kontakt z krwią osoby zakażonej. Finansowanie terapii u wszystkich wykrytych pacjentów wiązałoby się ze znaczącym wzrostem wydatków NFZ na leczenie WZW C i to nie licząc kosztów samych badań skriningowych. Niemniej jednak bez wdrożenia badań przesiewowych nie wydaje się, aby w najbliższym czasie liczba leczonych pacjentów mogła gwałtownie wzrosnąć.



Drugą grupą, która dzięki refundacji SBV, uzyska znaczącą poprawę w dostępności do terapii przeciwwirusowej są pacjenci niekwalifikujący się obecnie do leczenia IFN z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań do tego leku. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych oszacowano, że grupa ta stanowi około 4% zdiagnozowanych osób z WZW C. Jednocześnie eksperci podają, że odsetek chorych niekwalifikujących się do terapii IFN może wynosić nawet 20% (wartość bliską podanej uwzględniono w analizie wrażliwości niniejszego opracowania).

W analizie założono, że zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym pacjenci będą leczeni najbardziej skutecznym z dostępnych schematów, przy zachowaniu założeń obowiązującego i proponowanego programu lekowego. W rzeczywistości w analizowanym wskazaniu najprawdopodobniej nadal będzie można zastosować obecnie dostępne schematy. Istotnie wyższa skuteczność terapii SBV w porównaniu do skuteczności aktualnie finansowanych terapii pozwala przypuszczać, że opcje leczenia bez SBV zachowane będą wyłącznie dla osób z przeciwwskazaniami do obecnie finansowanych opcji lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

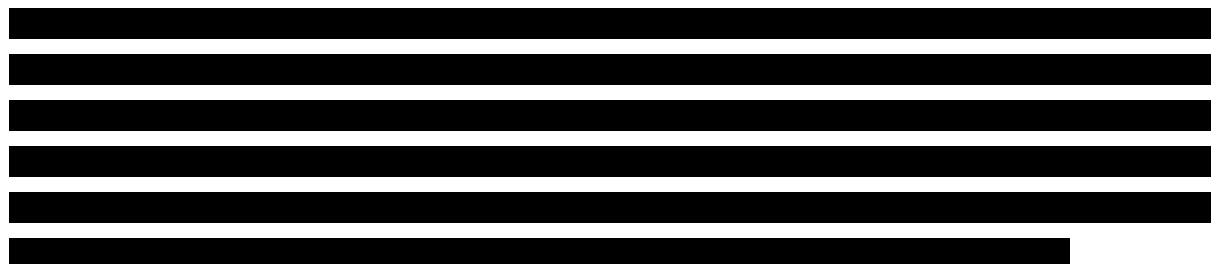
Analizę przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe dla PegIFN $\alpha$  raportowane w sprawozdaniach i komunikatach NFZ w latach 2008-2014. Założono utrzymanie dotychczasowego trendu zmian zużycia poszczególnych leków w przypadku braku refundacji SBV w zdefiniowanej populacji pacjentów. Biorąc pod uwagę odmienny trend sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b, oszacowane zużycie PegIFN $\alpha$ 2a może być niedokładne. Niemniej jednak brak jest innych źródeł danych pozwalających na wyszczególnienie zużycia PegIFN $\alpha$  w terapii WZW C.

W ramach analizy przeprowadzono symulacje ścieżek leczenia pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym z uwzględnieniem rozpowszechnienia terapii na rynku, ich skuteczności oraz czasu trwania terapii. Modelowanie pozwala na oszacowanie liczby pacjentów leczonych kolejnymi liniami terapii w poszczególnych latach, przy czym założono, że pacjenci po niepowodzeniu pierwszej linii od razu rozpoczynają terapię w ramach drugiej linii leczenia (o ile jest ona dostępna zgodnie z zasadami programu lekowego). Takie założenie potencjalnie zawyża liczbę pacjentów leczonych (a co za tym idzie koszty leczenia) jako, że w rzeczywistości czas między stwierdzeniem niepowodzenia terapii, a podjęciem drugiej linii leczenia może być dłuższy (kolejki do świadczeń). Szczególnie dotyczy to pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 1, którzy zgodnie z zasadami programu lekowego oczekiwać muszą na progresję zwłóknienia. Rozpoczęcie drugiej linii terapii nastąpi w momencie stwierdzenia wyższego stopnia zwłóknienia wątroby, co ze względu na bezobjawowy charakter nie musi być równoczesne z faktycznym momentem progresji.

Wydatki na terapię aktualnie refundowane w leczeniu WZW C wyniosły w 2014 roku ok. 191 mln zł (do listopada), w tym koszt PegIFN $\alpha$  i RBV wynosił 78 mln zł. Zdecydowana większość wydatków ponoszonych na leczenie WZW C przypada na leczenie pacjentów z genotypem 1 HCV, nie odnaleziono jednak danych pozwalających na wyróżnienie z kosztu całkowitego kosztu przypadającego na populację docelową analizy. Zgodnie z szacunkami przeprowadzonymi w niniejszej analizie, koszty refundacji wymienionych leków w zdefiniowanej populacji chorych będą wynosić ok. 5-7 mln zł w kolejnych 5 latach (scenariusz istniejący). Oszacowane w scenariuszu istniejącym koszty refundacji PegIFN $\alpha$  i RBV mogą być niższe od realnych wydatków płatnika w rozważanej populacji, co jest konsekwencją sposobu przeprowadzania obliczeń w analizie. W kolejnych latach nie uwzględniono bowiem pacjentów po niepowodzeniu terapii leczonych przed 1 lipca 2014 roku (a zatem rok przed rozpoczęciem 1. roku analizy), a jedynie tych, którzy leczeni byli po tym dniu i nie odpowiedzieli na terapię. Uwzględniono przy tym różnice w skuteczności terapii poszczególnymi interwencjami (prawdopodobieństwa uzyskania SVR). Takie podejście pozwala uchwycić wpływ zwiększenia skuteczności terapii dzięki wprowadzeniu



SBV i zmniejszenie liczby pacjentów kwalifikujących się do drugiej linii leczenia w kolejnych latach. Podejście to może jednocześnie prowadzić do zaniżenia kosztów uzyskanych w początkowych latach analizy.



Należy dodatkowo zaznaczyć, że dostęp do skutecznej terapii przewlekłego WZW C pozwala uniknąć poważnych powikłań, co poza niewątpliwymi korzyściami dla pacjentów implikuje również dodatkowe oszczędności dla budżetu w związku z brakiem konieczności finansowania drogich świadczeń (jak np. przeszczep wątroby). Oszczędności te nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy ze względu na zbyt krótki horyzont czasowy. Ze względu na brak szczepionki na przewlekłe WZW C, warunkami ograniczenia zachorowalności na przewlekłe WZW C w przyszłości są edukacja i dostęp do nowoczesnych i skutecznych terapii. Finansowanie terapii o blisko 100% skuteczności pozwoli w długim horyzoncie znacząco ograniczyć liczbę zakażonych HCV i ograniczyć rozprzestrzenianie się wirusa.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ ██████████. Analiza ekonomiczna. Sofosbuvir (Sovaldi®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting.
2. ██████████ ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie sofosbuviru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
3. ██████████ ██████████. Analiza kliniczna. Sofosbuvir (Sovaldi) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=033240> (2.2.2014)d).
5. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (2.2.2014)e).
6. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;f; 23(12):1213–1217.
7. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011;g; (65):15–20.
8. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. [http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja\\_hepatologiczna\\_kampania\\_educacyjna](http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_educacyjna) (9.9.2012)h).
9. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. [http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne\\_badania\\_wzw\\_mikolow](http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow) (9.9.2012)i).
10. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia*. 2011;j; 6:79–83.
11. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008;k; 48(2):418–431.
12. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. Narodowy Instytut Zdrowia - Państwowy Zakład Higieny. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01) (10.10.2011)l).
13. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (8.8.2012)m).
14. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C - projekt programu lekowego uwzględniającego sofosbuvir.
15. Incivo (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/089/AW/089\\_AW\\_RK-4351-1\\_BIA\\_AR\\_naive\\_Incivo\\_telaprevir\\_WZW-C\\_2012.11.07.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_BIA_AR_naive_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf).
16. 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.
17. Brojer E, Grabarczyk P, Kopacz A, i in. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008;q; (62):163–169.
18. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylovanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy*. (1/2013):24–27.
19. Juszczyk J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Peryglowany interferon  $\alpha$ -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;s; (59):651–660.
20. Juszczyk J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Pegylated interferon  $\alpha$ -2a combined with ribavirin in therapy of chronic viral hepatitis C in treatment-naïve patients. *Experimental & Clinical Hepatology*. 2005;t; 1(4):29–34.
21. 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;u; 14(4):
22. Zarębska-Michaluk D, Lebensztejn D, Kryczka W, i in. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Advances in Medical Sciences*. 2010;v; (55):67–73.
23. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013;w; 67(1):11–16, 99–103.
24. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Występowanie genotypów HCV w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013;x; (67 (1)):99–103.
25. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype in Poland - Real-life data.
26. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW, i in. Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012;z; (66):335–339.

27. 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;aa; 121(1897-9483 (Electronic)):434–439.
28. 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](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/26842/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) (4.4.2012)ac).
30. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (11.11.2009)ad).
31. ██████████ Analiza ekonomiczna. Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consultng 2015.
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
33. 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 programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (4.4.2012)ag).
34. Refundacja styczeń - listopad 2014 r. - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> (2.2.2015)ah).
35. 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=2>.
36. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>.
37. Analiza wpływu na budżet. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/090/AW/090\\_AW\\_RK\\_4351\\_2\\_BIA\\_Victrelis\\_boceprewir\\_WZW-C\\_2012.10.31.PDF](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_BIA_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.PDF) (2.2.2014)ak).
38. Uchwała Nr 13/2007/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2007 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności NFZ za 2006 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=2533> (10.10.2011)al).
39. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3319> (10.10.2011)am).
40. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777> (10.10.2011)an).
41. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137> (10.10.2011)ao).
42. Uchwała Nr 7/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4494&b=1&szukana=SPRAWOZDANIE+Z+DZIA%3ALNO%3A6CI+2010> (10.10.2011)ap).
43. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004;aq; XVI(94):353.
44. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;ar; (59):651–660.
45. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; as; Berlin, Germany. .
46. Flisiak R. Zakażenia HCV w Polsce – skala problemu, rozpowszechnienie, możliwości terapii. [http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/SPPW/Konferencja\\_inauguruj%B9ca\\_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/SPPW/Konferencja_inauguruj%B9ca_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt).
47. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Diagnostyka Laboratoryjna*. 2013;au; 49(1):65–70.

48. Papadopoulos N, Manolakopoulos S, Deutsch M, i in. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;av; 25(5):587–593.
49. Talal AH, LaFleur J, Hoop R, i in. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;aw; 37(4):473–481.
50. Zarządzenie Nr 15/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4428&b=1&szukana=15/2011/dgl> (6.6.2011)ax).
51. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, i in. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011;ay; 364(13):1195–1206.
52. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011;az; 364(13):1207–1217.
53. NICE Single Technology Appraisal (STA). Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.
54. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2011;bb; 364(25):2405–2416.
55. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England journal of medicine*. 2011;bc; 364(25):2417–2428.

## 11. SPIS TABEL I WYKRESÓW

### 11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Rozpowszechnienie HCV na świecie według genotypów [16].....	11
Tabela 2.	Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C).....	13
Tabela 3.	Wartość świadczeń w leczeniu WZW C (PegIFN $\alpha$ , RBV).....	14
Tabela 4.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2013.....	18
Tabela 5.	Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFN $\alpha$ w 2013 r.....	18
Tabela 6.	Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFN $\alpha$ .....	19
Tabela 7.	Schemat dawkowania sofosbuviru.....	20
Tabela 8.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	23
Tabela 9.	Charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C.....	28
Tabela 10.	Prognozowana liczba tygodni terapii (WOT) w kolejnych latach analizy przy założeniu braku refundacji SBV.....	28
Tabela 11.	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach analizy.....	29
Tabela 12.	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy.....	30
Tabela 13.	Zastępowanie interwencji w scenariuszu nowym.....	31
Tabela 14.	Rozpowszechnienie SBV w populacji docelowej wśród [REDACTED].....	31
Tabela 15.	Rozpowszechnienie SBV w populacji docelowej wśród [REDACTED].....	31
[REDACTED]	[REDACTED].....	32
[REDACTED]	[REDACTED].....	33
[REDACTED]	[REDACTED].....	33
Tabela 19.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego [zł].....	34
Tabela 20.	Koszty tygodniowej terapii.....	36
Tabela 21.	Koszty monitorowania terapii.....	37
Tabela 22.	Liczebność populacji w kolejnych latach refundacji – scenariusz istniejący.....	39
[REDACTED]	[REDACTED].....	40
Tabela 24.	Wydatki całkowite płatnika – scenariusz istniejący [mln zł].....	41
[REDACTED]	[REDACTED].....	41
[REDACTED]	[REDACTED].....	42
[REDACTED]	[REDACTED].....	43
[REDACTED]	[REDACTED].....	43
Tabela 29.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa.....	44
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki w poszczególnych latach [mln zł].....	44
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu SBV ze środków publicznych.....	46
Tabela 32.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	47
[REDACTED]	[REDACTED].....	48
[REDACTED]	[REDACTED].....	48
[REDACTED]	[REDACTED].....	48
[REDACTED]	[REDACTED].....	48

.....	49
Tabela 37. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	63
Tabela 38. Zużycie PegIFN $\alpha$ z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT .....	65
Tabela 39. Populacja z przewlekłym WZW C leczonych PegIFN $\alpha$ – średnia liczba pacjentów rozpoczynających terapię w cyklach miesięcznych.....	67
Tabela 40. Zużycie leków wg NFZ w latach 2006–2014: wartościowo.....	69
Tabela 41. Zużycie leków wg NFZ w latach 2006–2014: ilościowo.....	69
Tabela 42. Zużycie PegIFN $\alpha$ w TPZ/PL dla WZW C oraz WZW B wg NFZ w latach 2008–2014: WOT.....	71
Tabela 43. Zużycie PegIFN $\alpha$ w terapii przewlekłego WZW C .....	72
Tabela 44. Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C.....	72
Tabela 45. Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem $\alpha$ .....	73
Tabela 46. Genotyp rs 12979860 IL u polskich pacjentów z przewlekłym WZW C .....	74
Tabela 47. Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$ /RBV .....	74
Tabela 48. Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C.....	76
Tabela 49. Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej.....	78
Tabela 50. Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW C .....	78
Tabela 51. Długość terapii w schemacie trójlekowym z BOC.....	79
Tabela 52. Długość terapii w schemacie trójlekowym z TVR .....	79
Tabela 53. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR .....	80

## 11.2. Spis wykresów

Wykres 1. Epidemiologia WZW C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekłe WZW C .....	17
--	----

## 11.3. Spis rysunków

Rysunek 1. Czas trwania terapii interferonem pegylowanym $\alpha$ w programie lekowym .....	77
---	----

## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 37.

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

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<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>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2014 roku (rozdział 2.7)
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.6
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.7
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
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. 3.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
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
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 5
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
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
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.3</b>	
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.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.6), nie zaprezentowano dodatkowych wariantów w tym zakresie
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>
	Rozdział 3
<b>§ 6.5, § 6.6</b>	
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.	
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	Rozdz. 1.6
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> <li>2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ol>	Rozdz. 10



## 13. ANEKS

### 13.1. Oszacowanie liczebności populacji

Ze względu na brak rejestrów i wiarygodnych badań epidemiologicznych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby osób kwalifikujących się do programu leczenia WZW C, liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ raportowanych dla PegIFN $\alpha$ .

W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono zgodnie z następującymi krokami:

1. na podstawie historycznego zużycia PegIFN $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C przeprowadzono prognozę zużycia tego leku w WOT na kolejne lata analizy poczynając od 1 lipca 2015 roku,
2. na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypów wirusa HCV, stopni zwłóknienia wątroby, typu polimorfizmu IL28B oraz linii leczenia przeciwwirusowego w populacji pacjentów z WZW C w Polsce (patrz rozdz. 13.3) wyznaczono rozkład tych pacjentów na podgrupy różniące się sposobem stosowania PegIFN $\alpha$  w schematach dwulekowych i trójlekowych,
3. obliczono przeciętną długość stosowania PegIFN $\alpha$  w schematach dwulekowych i trójlekowych w wyróżnionych podgrupach chorych (patrz rozdz. 13.4),
4. korzystając z wyników obliczeń wykonanych w poprzednich krokach, dokonano podziału łącznej liczby tygodni leczenia (WOT) prognozowanej na kolejne lata analizy (krok 1.) na liczby WOT przypadające na poszczególne podgrupy pacjentów, a następnie przy uwzględnieniu wyznaczonych dla nich średnich długości leczenia PegIFN $\alpha$  (krok 3.) wyznaczono liczbę sprzedanych kursów terapii PegIFN $\alpha$ ,
5. na podstawie liczby zrefundowanych kursów terapii PegIFN $\alpha$  wyznaczono liczbę pacjentów leczonych i rozpoczynających terapię przeciwwirusową w kolejnych latach analizy.

Wyniki przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej analizy przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 38 i Tabela 39).

Tabela 38.  
Zużycie PegIFN $\alpha$  z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT

Genotyp	Status leczenia	METAVIR	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>								
1	nieleczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0

Genotyp	Status leczenia	METAVIR	2014	2015	2016	2017	2018	2019
■		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
		1	2 038	2 150	2 258	2 362	2 463	2 561
	nieleczeni	2	1 630	1 720	1 806	1 889	1 970	2 048
		3	353	373	391	409	427	444
		4	141	149	156	164	171	177
		1	0	0	0	0	0	0
	leczeni	2	618	652	685	716	747	776
		3	601	634	665	696	726	755
		4	240	253	266	278	290	302
		1	2 019	2 131	2 238	2 341	2 440	2 538
nieleczeni	2	1 615	1 704	1 790	1 872	1 952	2 030	
	3	400	422	443	464	484	503	
	4	160	169	177	185	193	201	
	1	0	0	0	0	0	0	
leczeni	2	612	646	678	710	740	769	
	3	681	718	754	789	822	855	
	4	272	287	302	316	329	342	
	<b>PegIFNa2b</b>							
■		1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	nieleczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	179	159	142	125	110	97
		3	174	155	138	122	107	94
		4	70	62	55	49	43	38
nieleczeni	1	566	504	448	397	349	306	
	2	453	403	358	317	279	244	
	3	116	103	92	81	72	63	
	4	46	41	37	32	29	25	
leczeni	1	0	0	0	0	0	0	
	2	172	153	136	120	106	93	
	3	197	176	156	138	122	106	
	4	79	70	62	55	49	43	

**Tabela 39.**  
**Populacja z przewlekłym WZW C leczonych PegIFN $\alpha$  – średnia liczba pacjentów rozpoczynających terapię w cyklach miesięcznych**

Genotyp	Status leczenia	METAVIR	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>PegIFNa2a</b>								
■	nieleczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
■	nieleczeni	1	7	7	7	8	8	8
		2	5	6	6	6	6	7
		3	1	1	1	1	1	1
		4	0	0	1	1	1	1
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	2	2	2	2	2	3
		3	2	2	2	2	2	2
		4	1	1	1	1	1	1
■	nieleczeni	1	4	4	4	4	5	5
		2	3	3	3	4	4	4
		3	1	1	1	1	1	1
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	1	1	1	1	1	1
		3	1	1	1	1	1	1
		4	0	0	1	1	1	1
<b>PegIFNa2b</b>								
■	nieleczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
■	nieleczeni	1	2	2	1	1	1	1
		2	2	1	1	1	1	1
		3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	1	0	0	0	0	0

Genotyp	Status leczenia	METAVIR	2014	2015	2016	2017	2018	2019
■		3	1	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1
		2	1	1	1	1	0	0
	nieleczeni	3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0
	leczeni	3	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0

## 13.2. Historyczne zużycie leków

### 13.2.1. Źródła danych

Przy szacowaniu zużycia substancji w programach dedykowanych terapii przewlekłego WZW skorzystano z następujących źródeł danych:

- dane sprzedażowe NFZ (IKAR pro [5]),
- sprawozdania NFZ [38–42].

#### Dane sprzedażowe NFZ

W analizie wykorzystano dane sprzedażowe NFZ zaczerpnięte z bazy IKAR pro [5] oraz sprawozdań NFZ dotyczące wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu WZW C w ramach programów terapeutycznych/lekowych i chemioterapii. Dane z bazy IKAR pro dotyczą okresu od stycznia 2011 roku do listopada 2014 roku, dane dla lat wcześniejszych zaczerpnięto ze sprawozdań NFZ. Zgromadzone dane zostały wykorzystane do analizy aktualnego i prognozy przyszłego zużycia poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu WZW C. Sprzedaż tych leków przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 40, Tabela 41).

**Tabela 40.**  
**Zużycie leków wg NFZ w latach 2006–2014: wartościowo**

Substancja	Kontraktowanie	Sprzedaż w tys. zł								
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
PegIFNα2a	TPZ/PL			67 766	72 648	83 050	84 109	82 841	96 104	84 859
		54 403 <sup>b</sup>	75 190 <sup>b</sup>							
PegIFNα2b	TPZ/PL			38 515	36 285	31 829	25 701	24 611	20 756	18 181
rIFNα2a	TPZ/PL	1 790 <sup>b</sup>	1 273 <sup>b</sup>	-	-	-	469			
	Chemioterapia	-	-	-	-	-	1 741	2 143	2 912	2 071
rIFNα2b	TPZ/PL			-	-	-	231			
	Chemioterapia	-	-	-	-	-	946	1 187	1 652	1 360
IFNα	TPZ/PL	2 387 <sup>b</sup>	2 927 <sup>b</sup>	-	-	-	3 401			
	Chemioterapia	-	-	-	-	-	2 087	3 994	2 730	2 114
BOC	PL	-	-	-	-	-	-	-	7 810	27 887
TVR	PL	-	-	-	-	-	-	-	30 131	43 995
RBV								2997 <sup>c</sup>	6 830	3 122

a) od stycznia do listopada 2014,

b) dotyczy zużycia w programie leczenia WZW typu B lub C,

c) od lipca do grudnia 2012

TPZ = terapeutyczny program zdrowotny; PL = program lekowy; PegIFN = interferon pegylowany; rIFN = interferon rekombinowany; IFN = interferon naturalny; BOC = boceprewir, TVR = telaprewir

**Tabela 41.**  
**Zużycie leków wg NFZ w latach 2006–2014: ilościowo**

Substancja	Kontraktowanie	Sprzedaż w jednostkach naturalnych						
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
PegIFNα2a [mg]	TPZ/PL	15 059 174	16 143 979	18 455 540	18 690 966	18 456 896	21 394 951	19 150 697
PegIFNα2b [mg]	TPZ/PL	6 484 034	6 108 606	5 358 386	4 326 721	4 187 094	3 519 564	3 060 503
rIFNα2a [mln j.m.]	TPZ/PL	-	-	-	27 946			
	Chemioterapia	-	-	-	103 727	180 200	161 975	117 282
rIFNα2b [mln j.m.]	TPZ/PL	-	-	-	13 777			
	Chemioterapia	-	-	-	56 340	66 699	95 508	81 445
IFNα [mln j.m.]	TPZ/PL	-	-	-	85 031			
	Chemioterapia	-	-	-	52 165	36 819	67 940	58 499
BOC [mg]	PL	-	-	-	-	-	36 909 600	133 866 432
TVR [mg]	PL	-	-	-	-	-	55 379 835	81 086 985
RBV [mg]	PL	-	-	-	-	15 561 896 <sup>b</sup>	4 625 544	40 040 112

a) od stycznia do listopada 2014, b) od lipca do grudnia 2012

TPZ = terapeutyczny program zdrowotny; PL = program lekowy; PegIFN = interferon pegylowany; rIFN = interferon rekombinowany; IFN = interferon naturalny; BOC = boceprewir, TVR = telaprewir

BOC i TVR są finansowane przez płatnika publicznego od maja 2013 roku. Zgodnie z informacją uzyskaną od ekspertów, objęcie refundacją terapii trójlekowych spowodowało włączenie do programu lekowego około 500 dodatkowych pacjentów, będących po niepowodzeniu I linii leczenia WZW C, którzy do maja 2013 roku nie mieli możliwości kontynuowania terapii. Włączenie dodatkowej grupy pacjentów jest również widoczne w danych NFZ dotyczących sprzedaży PegIFN $\alpha$  – w 2013 roku odnotowano większy wzrost sprzedaży PegIFN $\alpha$  niż w latach wcześniejszych.

### 13.2.2. Analiza danych

Dostępne dane dotyczące zużycia leków stosowanych w leczeniu WZW C obejmowały sprawozdania i dane sprzedażowe NFZ (patrz rozdział 13.2.1).

Najdłuższy okres raportowania danych (od 2008 roku) dotyczy PegIFN $\alpha$ . Są to też obecnie najpopularniejsze leki przeciwwirusowe stosowane, obok terapii dwulekowych w skojarzeniu z RBV, również w terapiach trójlekowych – w skojarzeniu z BOC i TVR.

Program leczenia przewlekłego WZW C dopuszcza stosowanie rIFN $\alpha$  wyłącznie w przypadku niemożności zastosowania PegIFN $\alpha$ . Z kolei interferon naturalny w leczeniu przewlekłego WZW C jest obecnie finansowany u pacjentów:

- u których terapia PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$  zakończyła się niepowodzeniem (w przypadku potwierdzonej celowości ponownego rozpoczęcia leczenia),
- z nietolerancją i innymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$ ,
- z zaawansowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby [4].

W 2006-2011 roku rIFN $\alpha$  i IFN $\alpha$  leczonych było około 4% pacjentów [15]. Ze względu na marginalny udział tych leków oraz standard leczenia przewlekłego WZW C opartego na PegIFN $\alpha$  i terapiach trójlekowych [10], w dalszej analizie nie uwzględniono danych sprzedażowych dla rIFN $\alpha$  i IFN $\alpha$ .

Dane NFZ raportowane do czerwca 2012 roku nie uwzględniały RBV, zaś zgodnie z danymi raportowanymi od lipca 2012 zużycie tego leku było niewielkie. Do czerwca 2012 roku RBV finansowana była łącznie z interferonami  $\alpha$  (jej cena była wliczona w cenę interferonów), natomiast od lipca 2012 jest refundowana oddzielnie. Jednocześnie raportowane niskie zużycie tego leku (por. aneks w analizie ekonomicznej) sugeruje, że najprawdopodobniej uprzednio obowiązujące umowy zostały zachowane i RBV dostarczana jest bezpłatnie w ramach zawartych umów podziału ryzyka.

W związku z powyższym w dalszej analizie uwzględniono dane sprzedażowe dotyczące PegIFN $\alpha$  raportowane do listopada 2014 roku. Dodatkowo w obliczeniach uwzględniono prognozę zużycia tego leku za cały rok 2014 wyznaczoną proporcjonalnie do zużycia w okresie styczeń-listopad 2014 roku.

Zużycie poszczególnych preparatów PegIFN $\alpha$  przeliczono na liczbę tygodni terapii (WOT). Ze względu na różnice w dawkowaniu PegIFN $\alpha$  średnią dawkę PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b wyznaczono jako średnią

ważoną liczbą sprzedanych opakowań w okresie od stycznia do listopada 2014 (schematy dawkowania opisano w analizie problemu decyzyjnego [2]).

**Tabela 42.**  
**Zużycie PegIFN $\alpha$  w TPZ/PL dla WZW C oraz WZW B wg NFZ w latach 2008–2014: WOT**

Substancja	Zużycie w WOT						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	87 466	93 766	107 192	108 560	107 200	124 265	121 342
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	63 474	59 799	52 455	42 356	40 989	34 454	32 684

a) prognoza na podstawie danych do listopada 2014

Kolejnym krokiem analizy danych było wyodrębnienie zużycia PegIFN $\alpha$  we wskazaniu przewlekłe WZW C (spośród zużycia przypadającego na TPZ/PL). PegIFN $\alpha$ 2b i RBV wskazane są wyłącznie w leczeniu przewlekłego WZW C, podczas gdy PegIFN $\alpha$ 2a może być stosowany zarówno w terapii przewlekłego WZW C, jak i WZW B. PegIFN $\alpha$  mogą być stosowane w skojarzeniu z RBV lub w monoterapii (w przypadku przeciwwskazań do RBV).

Odsetek pacjentów stosujących PegIFN $\alpha$ 2a w terapii WZW C oszacowano na podstawie danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) przedstawionych w pracy Kaczor 2012 [15]. Uwzględnione dane obejmują 813 pacjentów z WZW C leczonych w trzech ośrodkach w latach 2006–2011. Według danych z rejestru dotyczących pacjentów leczonych PegIFN $\alpha$ , 56% pacjentów dotychczas nieleczonych otrzymywało PegIFN $\alpha$ 2a, natomiast 44% – PegIFN $\alpha$ 2b. Biorąc pod uwagę brak rozróżnienia danych o zużyciu PegIFN $\alpha$  w terapii u pacjentów dotychczas nieleczonych i u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w analizie założono, że analizowane odsetki są takie same we wskazanych populacjach chorych. Na podstawie danych z rejestru SMPT i danych sprzedażowych PegIFN $\alpha$ 2b dla okresu 2008-2011 (odpowiadającego okresowi raportowania uwzględnionych danych z SMPT) wyznaczono zużycie PegIFN $\alpha$ 2a w terapii WZW C w tych latach. Następnie porównując całkowite zużycie PegIFN $\alpha$ 2a z danych sprzedażowych oraz oszacowane powyżej zużycie PegIFN $\alpha$ 2a przypadające na WZW C przypisano terapii WZW C 71% całkowitego zużycia PegIFN $\alpha$ 2a w kolejnych latach 2008-2014.

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV (według danych z rejestru SMPT jedynie 3% pacjentów stosuje PegIFN $\alpha$  w monoterapii). Założenie to nie ma wpływu na wyniki jako że przyjęto, że cena RBV jest uwzględniona w cenie interferonów  $\alpha$  (por. rozdział 2.7.1).

Uzyskane oszacowania zużycia PegIFN $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
**Zużycie PegIFNα w terapii przewlekłego WZW C**

Substancja	Zużycie w WOT						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
<b>PegIFNα2a</b>	61 999	66 466	75 982	76 952	75 988	88 084	86 012
<b>PegIFNα2b</b>	63 474	59 799	52 455	42 356	40 989	34 454	32 684

a) prognoza na podstawie danych do listopada 2014

### 13.3. Charakterystyka populacji

W analizie BIA wykorzystano dane dotyczące charakterystyk populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, na bazie których w ramach obowiązującego programu lekowego dokonywany jest wybór stosowanego schematu terapii przeciwwirusowej, tj.:

- genotyp HCV,
- stopień zwłóknienia wątroby,
- linia leczenia przeciwwirusowego,
- wariant genu IL28B,
- występowanie przeciwwskazań do IFN.

Przy określaniu charakterystyk populacji pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce w zakresie struktury genotypów HCV i stopni zwłóknienia wątroby oraz przeciętnej masy ciała pacjentów z populacji docelowej skorzystano z danych uwzględnionych w tym zakresie w analizie ekonomicznej [1]. Poniżej zestawiono wspólne charakterystyki pacjentów z populacji docelowej uwzględnione w obydwu opracowaniach. Szczegółowy opis źródeł danych i obliczeń wykorzystanych w celu ich oszacowania przedstawiono w analizie ekonomicznej.

**Tabela 44.**  
**Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C**

Parametr	Wariant analizy	Badania polskie	
		TN	TE
<b>Genotypy wirusa</b>	<b>Analiza podstawowa</b>	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%	

Źródła danych i obliczenia wykorzystane w celu określenia pozostałych charakterystyk zdefiniowanej populacji pacjentów rozważanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.



### 13.3.1. Linia leczenia przeciwwirusowego

Zgodnie z zapisami obowiązującego, jak i proponowanego programu lekowego, dobór schematu terapeutycznego jest uzależniony od linii leczenia przeciwwirusowego (pacjenci uprzednio nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia).

Rozkład populacji pacjentów z przewlekłym WZW C między poszczególne linie leczenia przeciwwirusowego wyznaczono w oparciu o dane raportowane w publikacjach Juszczyk 2004, Juszczyk 2005 oraz Kaczor 2012 [43–45] na temat leczenia przeciwwirusowego w Polsce. Proces poszukiwania danych, w wyniku którego zidentyfikowano uwzględnione publikacje, przedstawiono w analizie ekonomicznej [1]. Dane z poszczególnych badań i wyznaczone na ich podstawie odsetki pacjentów dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Wartości odsetków określone na podstawie danych z odnalezionych opracowań są zbieżne, pomimo różnicy w roku publikacji poszczególnych prac (2004, 2005 i 2012, przy czym dane raportowane w publikacji Kaczor 2012 dotyczą okresu 2006-2011). Oznacza to, że analizowane odsetki były stabilne w ciągu kilku lat realizacji programu leczenia przewlekłego WZW C i nie ma podstaw do wykluczenia któregoś z nich.

Na potrzeby opracowanej analizy na podstawie wyników wszystkich odnalezionych badań wyznaczono wartość średnią i 95% przedział ufności dla odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia. Wartość średnia została wykorzystana w analizie podstawowej niniejszego opracowania. W analizie wrażliwości uwzględniono krańce 95% przedziału ufności (odpowiednio wariant A1 i A2).

**Tabela 45.**  
Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem  $\alpha$

Badanie	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia	Odsetek pacjentów uprzednio nieleczonych	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia
Juszczyk 2004 [43]	110	29	79,1%	20,9%
Juszczyk 2005 [44]	338	128	72,5%	27,5%
Kaczor 2012 [45]	586	227	72,1%	27,9%
<b>Razem</b>	<b>1034</b>	<b>384</b>	<b>72,9%</b>	<b>27,1% CI<sub>95%</sub>[24,8%; 29,4%]</b>

### 13.3.2. Wariant genu IL28B

W warunkach polskich terapia trójlekowa z wykorzystaniem BOC lub TVR jako leczenie inicjujące może być sfinansowana ze środków publicznych wyłącznie u osób z HCV o genotypie 1 obarczonych wariantem TT genu IL28B, u których prawdopodobieństwo uzyskania SVR w wyniku terapii dwulekowej jest najniższe w porównaniu z innymi wariantami genu IL28B.

Dane dotyczące występowania wariantu TT genu IL28B w populacji polskiej uzyskano z prezentacji prof. Roberta Flisiaka przedstawionej na konferencji naukowej inaugurującej rozpoczęcie projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” [46]. Zaprezentowane dane pochodzą z 5 ośrodków i obejmują łącznie 1015 pacjentów z przewlekłym WZW C. W ocenionej grupie chorych wariant TT genu IL28B stwierdzono u 18% zakażonych (Tabela 46). Te same dane przytaczane są w rekomendacjach dotyczących diagnostyki laboratoryjnej zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C [47].

**Tabela 46.**  
**Genotyp rs 12979860 IL u polskich pacjentów z przewlekłym WZW C**

Ośrodek	Ogółem	CC (%)	CT (%)	TT (%)
Bydgoszcz	293	78 (26,6%)	166 (56,7%)	49 (16,7%)
Kraków	260	78 (30,0%)	122 (46,9%)	60 (23,1%)
Białystok	165	49 (29,7%)	83 (50,3%)	33 (20,0%)
Łódź	140	54 (38,6%)	69 (49,3%)	17 (12,1%)
Szczecin	157	50 (31,8%)	85 (54,2%)	22 (14,0%)
<b>Razem:</b>	<b>1015</b>	<b>309 (30%)</b>	<b>525 (52%)</b>	<b>181 (18%)</b>

### 13.3.3. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN

Udostępnienie terapii bezinterferonowej w ramach nowego programu lekowego umożliwi podjęcie leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonów, gdyż wszystkie finansowane obecnie schematy terapeutyczne obejmują stosowanie tych leków.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z przewlekłym WZW C niekwalifikujących się do leczenia interferonami w Polsce odpowiedni odsetek uzyskano z badań odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania literatury (Tabela 47). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwa badania retrospektywne, w których raportowano liczbę pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$  lub RBV. Wyniki obydwu badań w tym zakresie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
**Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$ /RBV**

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów z WZW C	Przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN $\alpha$ /RBV
Papadopoulos 2013 [48]	Grecja	798	niekontrolowana depresja, psychoza, padaczka, niekontrolowane choroby autoimmunologiczne, ciąża, niechęć do przestrzegania zaleceń dot. antykoncepcji, używanie alkoholu, niewyrównana marskość wątroby, ciężka niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc	30 (3,8%)

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów z WZW C	Przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN $\alpha$ /RBV
Talal 2013 [49]	USA	45 690	niekontrolowane drgawki, umiarkowana lub ciężka retinopatia, dekompensacja wątroby, ciężka depresja z próbą samobójczą, ostry zawał mięśnia sercowego, hemoglobinopatie, ostre zespoły wieńcowe, choroba dwubiegunowa, neutrofile < 750 komórek/mm <sup>3</sup> , hemoglobina < 10g/dl, trombocyty < 50 000 komórek/mm <sup>3</sup> , historia przeszczepu nerki, historia przeszczepu narządu innego niż wątroba i nerka, ciąża	7 903 (17,3%) DC: 569 (7,2% z wszystkich przeciwwskazań)

W badaniu Talal 2013 znaczną część przeciwwskazań stanowiły stany przejściowe, m.in. anemia (34% wszystkich przeciwwskazań), która w praktyce klinicznej jest możliwa do wyleczenia oraz ciąża (11% wszystkich przeciwwskazań). Ponadto jedno z najczęściej występujących przeciwwskazań spośród uwzględnionych w badaniu, tj. anemia, nie stanowi przeciwwskazania do stosowania PegIFN $\alpha$ , a jedynie RBV. W badaniu Papadopoulos 2013 anemia nie została uwzględniona (por. Tabela 47). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, przyjęcie odsetka z badania Talal 2013 wiązałoby się ze znacznym zawyżeniem liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonem. Z tego względu oraz ze względu na zbliżony rejon geograficzny, w ramach analizy przyjęto dane z badania Papadopoulos 2013. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach pierwszej linii leczenia w kolejnych latach analizy. Nie uwzględniono zatem chorych, którzy zostali zdiagnozowani w latach wcześniejszych, jednak ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN nie rozpoczęli terapii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetek z badania Talal 2013 (wariant C).

Według opinii ekspertów klinicznych (prof. Roberta Flisiaka, prof. Waldemara Halota, dr Krzysztofa Tomasiewicza) odsetek osób niekwalifikujących się do terapii IFN z przyczyn medycznych może wynosić nawet 20%, przy czym główną przyczyną jest niewydolność wątroby. Odsetek ten jest wyższy niż raportowano w odnalezionych publikacjach, jednak nie odbiega od wartości z badania Talal 2013, która została uwzględniona w analizie wrażliwości.

#### 13.3.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 48) zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w opracowanej analizie BIA w zakresie charakterystyk pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 48.  
Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C

Parametr	Wariant analizy	Badania polskie	
		TN	TE
Genotypy wirusa	Analiza podstawowa	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%	
Linia terapii	Analiza podstawowa	72,9%	27,1%
	Wariant A1	70,6%	29,4%
	Wariant A2	75,2%	24,8%
Wariant genu IL28B	Analiza podstawowa	18%	
Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN	Analiza podstawowa	3,8%	
	Wariant C	17,3%	

## 13.4. Długość terapii

### 13.4.1. Długość terapii w schemacie dwulekowym z PegIFN $\alpha$

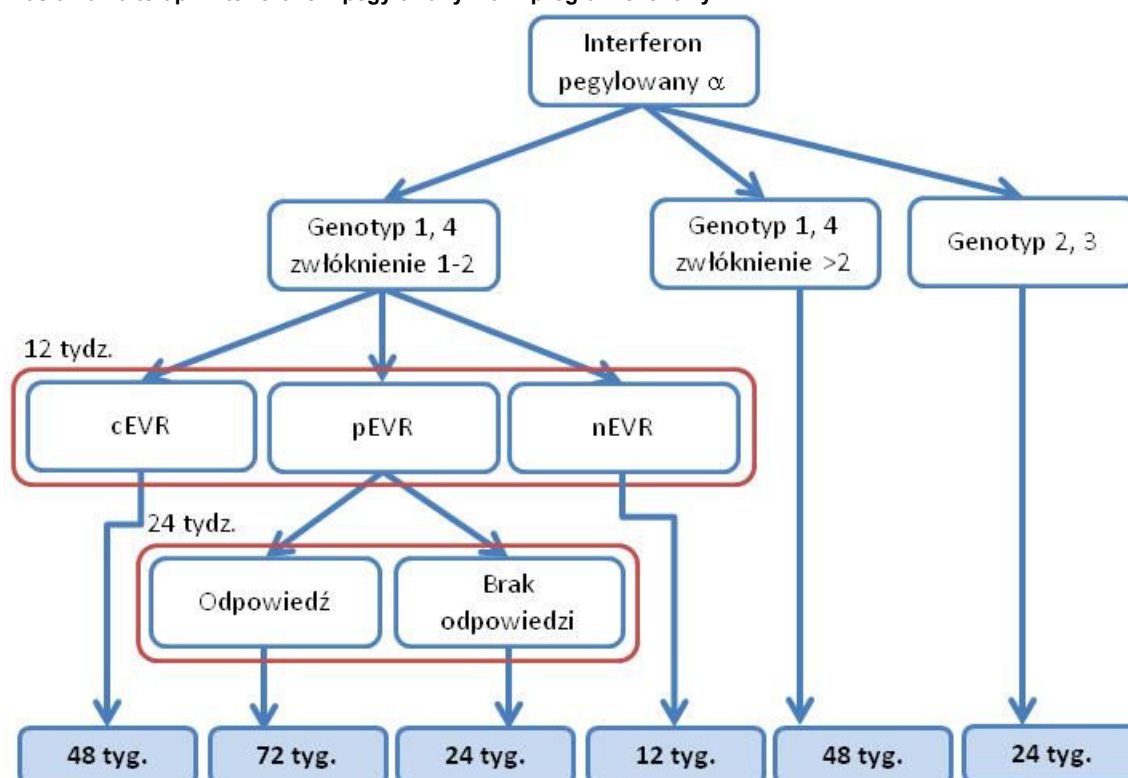
Długość terapii standardowej w schemacie dwulekowym PegIFN $\alpha$  + RBV wyznaczono na podstawie zasad określonych w programie leczenia przewlekłego WZW C.

Zgodnie z programem lekowym, pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV ze zwłóknieniem wątroby powyżej 2. stopnia wg skali Scheuera powinni być leczeni przez 48 tygodni. Pacjenci zakażeni HCV o genotypie 1 ze zwłóknieniem wątroby do 2. stopnia włącznie wg skali Scheuera powinni być leczeni przez :

- 48 tygodni, jeżeli po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA (pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź wirusologiczną, cEVR);
- 72 tygodnie, jeżeli po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2log<sub>10</sub> względem wartości początkowej (częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna, pEVR) i zanika po 24 tygodniach leczenia;
- dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono niskie wyjściowe miano wirusa (<800 tys. j.m./ml dla PegIFN $\alpha$ 2a i <600 tys. j.m./ml dla PegIFN $\alpha$ 2b) oraz brak wirerii HCV RNA w 4. i 24. tygodniu leczenia;
- jeżeli po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2log<sub>10</sub> względem wartości wyjściowej (brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej, nEVR), leczenie należy przerwać;
- jeżeli po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2log<sub>10</sub> względem wartości wyjściowej, leczenie należy przerwać. [50]

Pacjenci z genotypem 2 lub 3 powinni być leczeni przez 24 tygodnie, a u pacjentów z genotypem 4 długość terapii wyznacza się w analogiczny sposób jak u pacjentów z genotypem 1 (Rysunek 1). Dla pacjentów z genotypami 5 i 6 HCV w zapisach obowiązującego programu lekowego nie został określony czas trwania terapii dwulekowej. W analizie przyjęto, że jest on równy czasowi trwania terapii u pacjentów z genotypem 4 HCV.

**Rysunek 1.**  
Czas trwania terapii interferonem pegylowanym  $\alpha$  w programie lekowym



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

Oszacowanie przeciętnej długości terapii pacjentów z genotypem 1 i 4 HCV wymaga znajomości prawdopodobieństwa osiągnięcia cEVR, pEVR oraz odpowiedzi w 24. tygodniu terapii u pacjentów, u których osiągnięto pEVR.

W analizie ekonomicznej dla BOC stanowiącej element raportu HTA [37] dane takie uzyskano w wyniku przeglądu systematycznego literatury. Podsumowanie danych zawarto w kolejnej tabeli (Tabela 49). Prawdopodobieństwa cEVR oraz pEVR pochodzą z badań, w których brali udział pacjenci zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV, a warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 24. tygodniu terapii – z badania przeprowadzonego na wcześniej nieleczonych pacjentach z genotypem 1.

**Tabela 49.**  
Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej

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

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

W badaniach nie przedstawiono danych umożliwiających uwzględnienie w obliczeniach możliwość skrócenia terapii do 24 tygodni u pacjentów z niskim początkowym mianem wirusa oraz bez obecności wirusa we krwi w 4. i 24. tygodniu terapii, co skutkuje zawyżeniem długości terapii PegIFN $\alpha$  + RBV. Ponadto przy obliczaniu przeciętnego czasu terapii wzięto pod uwagę przerywanie leczenia z powodu działań niepożądanych. Średnie długości terapii dwulekowej przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW C

Genotyp	Stopień zwłóknienia <sup>a</sup>	PegIFN $\alpha$ 2b + RBV [tyg.]	PegIFN $\alpha$ 2a + RBV [tyg.]
1	1, 2	38,9	40,3
	3, 4	43,0	43,0
2, 3	dowolny	24,0	24,0
4	1, 2	40,3	41,6
	3, 4	47,6	47,6

a) 77% chorych ma zwłóknienie w stopniu 1 lub 2, 17% w stopniu 3, a 7% w stopniu 4 (marskość wątroby) – patrz analiza ekonomiczna

### 13.4.2. Długość terapii w schematach trójlekowych

Długość terapii w schemacie trójlekowym zależy od następujących czynników:

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

#### Schemat z BOC

Długość terapii pacjentów z przewlekłym WZW C w schemacie trójlekowym z BOC oszacowana została w analizie wpływu na budżet będącej częścią raportu HTA dla BOC [37]. Czas trwania terapii oszacowany został na podstawie randomizowanych badań klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2 [51, 52]. Oszacowania przeciętnej długości terapii dokonano w podziale na cztery grupy pacjentów: wcześniej leczonych i nieleczonych, bez marskości wątroby i z marskością wątroby, przy uwzględnieniu możliwości zaprzestania leczenia w 4., 12., 24., 28. i 48. tygodniu terapii (Tabela 51). Ze względu na

niewielką liczebność grupy pacjentów z marskością wątroby, skumulowano dane dla pacjentów wcześniej leczonych i wcześniej nieleczonych.

**Tabela 51.**  
**Długość terapii w schemacie trójlekowym z BOC**

Podgrupa pacjentów		Liczba tygodni terapii BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV
F1-F3	Wcześniej nieleczeni	22,0 tyg. BOC 27,9 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV
	Wcześniej leczeni	26,1 tyg. BOC 38,5 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV
F4	Wcześniej nieleczeni	31,0 tyg. BOC 35,0 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV
	Wcześniej leczeni	38,2 tyg. BOC 42,2 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV
Łącznie		34,4 tyg. BOC 38,4 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV

### Schemat z TVR

Długość terapii pacjentów z przewlekłym WZW C w schemacie trójlekowym z TVR oszacowana została w ramach analizy ekonomicznej dla TVR przedłożonej w NICE [53]. Długość terapii oszacowany został na podstawie randomizowanych badań klinicznych ADVANCE i REALIZE [54, 55]. Oszacowania przeciętnej długości terapii dokonano w podziale na dwie grupy pacjentów: wcześniej leczonych i nieleczonych, nie uwzględniono zróżnicowania ze względu na stopień zwłóknienia wątroby (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Długość terapii w schemacie trójlekowym z TVR**

Podgrupa pacjentów		Liczba tygodni terapii TVR + PegIFN $\alpha$ + RBV
F1-F4	Wcześniej nieleczeni	10,7 tyg. TVR 26,9 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV
	Wcześniej leczeni	10,7 tyg. TVR 38,6 tyg. PegIFN $\alpha$ + RBV

### 13.4.3. Czas oczekiwania na SVR

Zgodnie z zapisami rozważanych programów leczenia WZW C, skuteczność leczenia przeciwwirusowego oceniana jest poprzez uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR; wykonywanej poprzez oznaczenie PCR HCV).

W analizie założono, że w przypadku nieuzyskania SVR pacjent jest natychmiast włączany do terapii kolejnej linii (o ile jest taka dostępna, a pacjent spełnia kryteria kwalifikacji).

## 13.5. Efektywność interwencji

Efektywność porównywanych interwencji oceniono na podstawie badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [3] i przyjęto zgodnie z wartościami uwzględnionymi w tym zakresie w analizie ekonomicznej [1].

Zestawienie odsetków pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w wyniku zastosowania schematów zawierających SBV oraz terapii PegIFN $\alpha$  i RBV zawiera poniższa tabela (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
Odsetek pacjentów uzyskujących SVR

Genotyp	Populacja	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z SVR		Źródło
<b>Schematy zawierające SBV</b>					
■	TN	SR12	99/102	<b>97%</b>	
■	TE	SR12	68/77	<b>88%</b>	
■	TN	SPR12	x	<b>83%</b>	
■	TN	SR24	126/136	<b>93%</b>	
■	TE	SPR12	20/24	<b>83%</b>	
■	TE	SR24	114/145	<b>79%</b>	Analiza ekonomiczna [1]
■	TN	SPR12	34/35	<b>97%</b>	
■	TE	SPR12	37/52	<b>71%</b>	
■	Przeciwwskazania do interferonów	SR12	101/109	<b>93%</b>	
■		SR24	126/136	<b>93%</b>	
■		SR24	36/38	<b>95%</b>	
<b>Terapia dwulekowa (PegIFN<math>\alpha</math> + RBV)</b>					
■	TN	PR24	277 / 333	<b>83%</b>	
■	TN	PR24	196 / 304	<b>64%</b>	Analiza ekonomiczna [1]
■	TN	PR48	216 / 380	<b>57%</b>	