

Incivo[®] (telaprewir)

*w leczeniu przewlekłego WZW typu C,
u chorych wcześniej nieleczonych*

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

Wersja 2.0

Kraków 2012

Wykonawca:

Aestimo s.c.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]



Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	6
1 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	11
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika	12
1.1.1 Cel	12
1.1.2 Metodyka	12
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku Incivo® do grupy limitowej	12
1.1.4 Porównywane scenariusze	13
1.1.5 Perspektywa analizy	15
1.1.6 Horyzont czasowy.....	15
1.1.7 Dyskontowanie	16
1.1.8 Oszacowanie populacji docelowej	16
1.1.8.1 Tło epidemiologiczne.....	16
1.1.8.2 Roczna liczebność populacji docelowej (uprzednio nieleczeni dorośli chorzy na przewlekłe WZW C wywołane genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem w st. ≥ 2 w skali Scheuera oraz genotypem rs 12979869 IL28 T/T))	20
1.1.8.3 Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	26
1.1.9 Warianty populacyjne analizy	26
1.1.10 Aktualne i prognozowane udziały poszczególnych schematów terapii przeciwwirusowej.....	28
1.1.11 Zużycie zasobów i parametry kosztowe	30
1.1.11.1 Koszty terapii przeciwwirusowych	31
1.1.11.1.1 Ceny jednostkowe leków	31
1.1.11.1.2 Czas trwania terapii przeciwwirusowej.....	34
1.1.11.1.3 Średnie koszty pacjento-terapii.....	36
1.1.11.1.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	36
1.1.11.2 Pozostałe koszty	38
1.1.12 Efekty zdrowotne	39
1.1.13 Wyniki analizy wpływu na budżet	41
1.1.13.1 Wariant podstawowy	41



1.1.13.2	Wariant minimalny	47
		
		
1.1.13.3	Wariant maksymalny	52
		
		
1.2	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	57
1.3	Aspekty etyczne i społeczne	57
1.4	Wnioski końcowe	60
2	Analiza racjonalizacyjna	61
2.1	Cel.....	62
2.2	Metodyka	62
2.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	62
2.4	Proponowane rozwiązania	63
2.4.1		
		
2.4.3	Zestawienie łączne	65
2.5	Wnioski końcowe	67
3	Piśmiennictwo	68
4	Załączniki.....	74
4.1	Częstość występowania genotypu 1 HCV – przegląd polskich badań	75
4.2	Spis tabel	76
4.3	Spis wykresów	78
4.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	79

Wykaz skrótów

ALD	zaawansowana choroba wątroby (z ang. <i>advanced liver disease</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charaktrystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DAA	klasa leków bezpośrednio działających na wirusa (z ang. <i>direct-acting antivirals</i>)
eRVR	przedłużona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virological response</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>early virological response</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
IFN	Interferon
MTC	metaanaliza sieciowa (<i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pegIFN	interferon pegylowany (peginterferon)
PI	inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
pWZW C	przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	terapia zależna od odpowiedzi (z ang. <i>Response Guided Therapy</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SOC	standardowa terapia przeciwwirusowa (z ang. <i>standard of treatment</i>)
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analiza wpływu na budżet została wykonana w celu oceny wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Incivo® (telaprewir) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C (genotyp 1 HCV) u dorosłych chorych, wcześniej nieleczonych i spełniających dodatkowe kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej w programie lekowym (ograniczenie do włóknienia stopnia ≥ 2 wg Scheuera oraz genotypu IL28B T/T).

Niniejszą analizę wykonano w związku z pismem Ministra Zdrowia dotyczącym przedmiotowego uzupełnienia analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incivo® w ramach programu lekowego. W szczególności, analizę przeprowadzono dla populacji refundacyjnej, zgodnej z ostatecznie uzgodnionym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, obejmującym dodatkowe kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej (stwierdzenie włóknienia wątroby w stopniu ≥ 2 wg Scheuera oraz genotypu interleukiny IL28B T/T).

Metodyka

W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Incivo® w ramach programu lekowego w terapii wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo dorosłych chorych na pWZW C zakażonych genotypem 1 HCV i spełniających kryteria kwalifikacji do programu terapii trójlekowej (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku systemowego finansowania telaprewiru ze środków budżetowych (scenariusz aktualny). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, mini-

malnym i maksymalnym, różniących się prognozowaną roczną liczebnością populacji objętej terapią trójlekową. Kalkulacje wpływu na budżet wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel 2010, adaptując do warunków polskich model udostępniony przez podmiot odpowiedzialny. Analizę przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTM, wersja 2.1 (AOTM 2010).

Scenariusz aktualny (istniejący) obejmuje standardowe schematy leczenia przeciwwirusowego oparte na pegylowanym interferonie alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną lub w monoterapii (SOC).

Biorąc pod uwagę finansowanie preparatu Incivo® w ramach programu lekowego, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty terapii standardowej obliczono na podstawie wyceny katalogowej substancji czynnych stosowanych w TPZ. Kalkulację pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie (leczenie działań niepożądanych, leczenie przewlekłego WZW C, zaawansowanej choroby wątroby, monitorowanie osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną) przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz dane o zużytych zasobach pochodzące z badania ankietowego wśród polskich ekspertów.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w horyzoncie pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Prognozowany wpływ na budżet płatnika w kolejnych latach przedstawiono w formie opisowej bez przeprowadzania kalkulacji liczbowych. Założono, że wprowadzenie programu terapii trójlekowej nastąpi w 2013 roku.

Populacja docelowa (refundacyjna)

Populację rozważaną w niniejszej analizie stanowią wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w wieku powyżej 18 roku życia, z potwierdzonym aktywnym zakażeniem genotypem 1 wirusa HCV, jednocześnie spełniający dodatkowe kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, mianowicie:

- włóknienie w stopniu co najmniej 2 wg skali Scheuera
- stwierdzenie genotypu rs12979860 IL28 T/T.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym oraz minimalnym i maksymalnym.

Wariant podstawowy

Prognozowane roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone w scenariuszu aktualnym, tj. w sytuacji braku finansowania telaprewiru w ramach programu lekowego [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Prognoza na kolejne lata

Prognoza wydatków płatnika związanych ze stosowaniem telaprewiru w dłuższym horyzoncie czasowym jest obciążona znacznym stopniem niepewności z uwagi na przewidywane pojawienie się w najbliższych latach innych leków bezpośrednio działających na wirusa (DAA) oraz potencjalny wpływ zwiększenia możliwości terapeutycznych WZW C na wzrost wykrywalności zakażeń HCV (i w konsekwencji rozszerzenie populacji docelowej) w przyszłych latach.

Na chwilę obecną nie istnieją przesłanki wskazujące, by zapotrzebowanie na terapię przeciwwirusową chorych wcześniej nieleczonych uległo znaczącym zmianom w najbliższych latach. Póki to nie nastąpi, prognozowane roczne wydatki płatnika na terapię trójlekową w poza horyzontem ujętym w wynikach ilościowych będą zbliżone do oszacowanych dla pierwszych dwóch lat programu, natomiast z każdym kolejnym rokiem w scenariuszu nowym będą wzrastały (kumulowały się) oszczędności kosztów wynikające z uzyskania większej liczby wyleczeń i w konsekwencji uniknięcia powikłań zaawansowanej choroby wątroby.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; aspekty etyczne i społeczne

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Biorąc pod uwagę, że telaprewir będzie stanowił terapię dodaną do aktualnego standardu leczenia przeciwwirusowego, wprowadzenie wnioskowanej technologii nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wnioski

pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Incivo® ze środków budżetowych w ramach programu leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane przez genotyp 1 HCV (subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo) spowoduje wzrost wydatków płatnika

Zysk zdrowotny netto programu w zakresie dodatkowych wyleczeń i unikniętych przypadków zaawansowanej choroby wątroby jest znaczący, jednak oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Incivo® w ramach programu leczenia przeciwwirusowego dorosłych chorych na WZW typu C wywołane przez genotyp 1 HCV.

Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet płatnika, wykonanej dla produktu leczniczego Incivo® w populacji chorych wcześniej nieleczonych oraz w populacji chorych wcześniej leczonych nieskutecznie, stanowiącej przedmiot oddzielnego raportu. W analizach wpływu na budżet wykazano, że finansowanie ze środków budżetowych programu terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru u chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie

[Redacted text block]

Analizę wykonano przy założeniu równoczesnej realizacji programu terapii trójlekowej w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo

oraz wcześniej leczonych nieskutecznie, tj. przedstawiono rozwiązania powodujące uwolnienie środków w wysokości odpowiadającej dodatkowym wydatkom płatnika ponoszonym łącznie na oba programy (w leczeniu pierwszorazowym oraz w reterapii), [Redacted text]

[Redacted text block]

Wyniki

Oszacowane środki uwolnione w wyniku realizacji przedstawionych rozwiązań przekraczają o 27,3 mln zł dodatkowe wydatki wynikające z BIA.

Wnioski

Finansowanie telaprewiru w terapii przeciwwirusowej chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wyniku wyższego kosztu terapii trójlekowej oraz zwiększenia liczby wszystkich leczonych w programie.

[Redacted text block]

[Redacted text] do uwolnienia środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z BIA.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1 Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) była ocena wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Incivo® (telaprewir) ze środków budżetowych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW typu C (genotyp 1 HCV) u dorosłych chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii przeciwwirusowej.

Niniejszą analizę wykonano w związku z pismem Ministra Zdrowia dotyczącym przedmiotowego uzupełnienia analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incivo® w ramach programu lekowego. W szczególności, analizę przeprowadzono dla populacji refundacyjnej, zgodnej z ostatecznie uzgodnionym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, obejmującym dodatkowe kryteria kwalifikacji do terapii trójlekowej (ograniczenie do włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera oraz genotypu interleukiny IL28B T/T). W poprzedniej wersji analizy wpływu na budżet rozważano populację całkowitą chorych uprzednio nieleczonych, bez ograniczenia ze względu na stadium zaawansowania włóknienia oraz wariant genetyczny IL28B (Aestimo 2012f).

1.1.2 Metodyka

W analizie wpływu na budżet (BIA) oszacowano prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Incivo® w ramach programu lekowego w terapii wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo dorosłych chorych na pWZW C zakażonych genotypem 1 HCV (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku systemowego finansowania telaprewiru ze środków budżetowych (scenariusz aktualny). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozowaną roczną liczebnością populacji objętej terapią trójlekową. Kalkulacje wpływu na budżet wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel

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

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, finansowanie leczenia przewlekłego WZW typu C z wykorzystaniem produktu leczniczego Incivo® będzie realizowane w ramach umowy na program lekowy. Biorąc pod uwagę:

- brak refundowanych leków o zbliżonym do telaprewiru działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania
- brak odpowiedników preparatu Incivo® refundowanych w rozważanym wskazaniu,

[Redacted text block]

Zgodnie z art. 15 ust. 7 i 9 ustawy (*Ustawa 2011*), w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej, przy czym, w przypadku gdy DDD nie jest określone, do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.1.4 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oceniano wpływ dodania telaprewiru do dotychczasowego standardu terapii przeciwwirusowej z udziałem interferonu pegylowanego i rybawiryny na wydatki budżetowe poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: aktualnego i nowego (prognozowanego).

Scenariusz aktualny zakłada brak systemowego finansowania leczenia telaprewirem ze środków publicznych, a udziały poszczególnych schematów leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu odzwierciedlają stan przed wprowadzeniem preparatu Incivo® na rynek. Aktualny standard leczenia przeciwwirusowego chorych z pWZW zakażonych genotypem 1 HCV stanowi terapia dwulekowa z zastoso-

waniem pegylowanego interferonu (alfa-2a lub alfa-2b) w skojarzeniu z rybawiryną. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania rybawiryny stosowana jest monoterapia peginterferonem alfa. W wyjątkowych przypadkach (nieuwzględnionych w niniejszej analizie) w terapii przeciwwirusowej przewlekłego WZW typu C wykorzystywane są inne rodzaje interferonów: naturalny lub w postaci rekombinowanej. Finansowanie obecnego standardu leczenia przeciwwirusowego (peginterferon alfa + rybawiryna) z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia jest – na chwilę złożenia wniosku – realizowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu C” (NFZ 59/2011).

W modelu wpływu na budżet dopuszczono także możliwość wprowadzenia w scenariuszu aktualnym innych preparatów z grupy inhibitorów proteazy (w tym boceprewiru, jedyne obecnie – obok telaprewiru – zarejestrowanego PI w krajach Unii Europejskiej) a także leków z szerszej klasy preparatów bezpośrednio działających na wirusa (DAA, z ang. *direct-acting antivirals*), których wejście na rynek spodziewane jest w ciągu kilku najbliższych lat. Z uwagi na trudny do oszacowania czas wprowadzenia (i ewentualnego objęcia refundacją) innych DAA w Polsce oraz brak wiarygodnych danych dotyczących przewidywanych kosztów takiego leczenia, w adaptacji modelu do warunków polskich w scenariuszu aktualnym rozważano wyłącznie obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy terapii przeciwwirusowej.

Scenariusz nowy odzwierciedla przewidywany stan po objęciu preparatu Incivo® refundacją ze środków budżetowych w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych chorych na przewlekłe WZW typu C, zakażonych genotypem 1 HCV, nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo. W związku z wprowadzeniem systemowego finansowania preparatu Incivo®, telaprewir będzie przejmował część udziałów dotychczasowego standardu leczenia z zastosowaniem schematów dwulekowych. [REDACTED]

[Redacted text block]

1.1.5 Perspektywa analizy

Biorąc pod uwagę finansowanie preparatu Incivo® w ramach programu lekowego, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Z uwagi na brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną technologię w przypadku realizacji programu leczenia przewlekłego WZW C z zastosowaniem telaprewiru, nie uwzględniono perspektywy świadczeniobiorcy.

1.1.6 Horyzont czasowy

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w horyzoncie pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rozważany przedział czasowy uznano za odpowiedni dla wnioskowanej technologii, biorąc po uwagę: minimalny horyzont czasowy BIA określony w wytycznych oceny technologii medycznych (AOTM 2010), dwuletni okres obowiązywania decyzji o objęciu refundacji leków dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, oraz znaczną niepewność oszacowań udziałów rynkowych leków przeciwwirusowych w dłuższym horyzoncie czasowym, wynikającą z przewidywanego wprowadzenia w najbliższych latach nowych preparatów z klasy leków bezpośrednio działających na wirusa (DAA). Prognozowany wpływ na budżet płatnika w kolejnych latach przedstawiono w formie opisowej w dodatkowym podrozdziale, bez przeprowadzania kalkulacji liczbowych.

W analizie założono, że wprowadzenie wnioskowanego programu terapii trójlekowej nastąpi w 2013 roku.

1.1.7 Dyskontowanie

Jako że analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTM 2010*), nie zastosowano dyskontowania kosztów.

1.1.8 Oszacowanie populacji docelowej

Zgodnie z ostatecznie uzgodnionym kształtem programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”, populację docelową dla terapii trójlekowej z zastosowaniem telaprewiru stanowią chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, w wieku powyżej 18 roku życia, z obecnością wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej, obecnością przeciwciał anti-HCV, potwierdzonym aktywnym zakażeniem genotypem 1 wirusa HCV, oraz zmianami zapalnymi i włóknieniem w obrazie histopatologicznym wątroby. Kryterium kwalifikacyjnym do leczenia telaprewirem dotychczas nieleczonych pacjentów stanowi dodatkowo stwierdzenie włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotypu rs12979860 IL28 T/T, natomiast dodatkowym kryterium do terapii trójlekowej chorych uprzednio leczonych przeciwwirusowo stanowi stwierdzenie włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera (bez ograniczenia ze względu na wariant genetyczny IL28B).

W niniejszej analizie rozpatrywano wyłącznie subpopulację pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, natomiast analiza dla subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych nieskutecznie stanowi przedmiot oddzielnego raportu (*Aestimo 2012e*).

1.1.8.1 Tło epidemiologiczne

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) to przewlekła, trwająca ponad 6 miesięcy choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV). WZW typu C przebiega z natury bezobjawowo, a większość chorych przez wiele lat nie ma świadomości nabytego zakażenia. U około 40-85% zakażonych HCV rozwija się zakażenie przewlekłe, w przebiegu którego dochodzi – pomimo powolnej progresji choroby – do uszkodzenia wątroby oraz innych układów i narządów. Do niekorzystnych zejść zakażenia należy marskość wątroby, często z towarzyszącymi ciężkimi powikłaniami w postaci encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku, oraz rak wątrobowokomórkowy (HCC). Zaawansowana choroba wątroby wiąże się z upośledzeniem jakości życia chorych oraz zwiększeniem ryzyka zgonu. Prognozy epidemiologiczne wskazują na znaczący wzrost śmiertelności związanej z zakażeniami HCV w okresie najbliższych dwudziestu lat. Standardowe leczenie interferonem pegylowanym alfa w skojarzeniu z rybawiryną jest skuteczne (tj. prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej – SVR, definiowanej jako uzyskanie ujemnego wyniku oznaczenia HCV-

RNA 24 tygodnie po zakończeniu leczenia) u 80-95% zakażonych genotypami 2 i 3, lecz jedynie u maksymalnie 50% uprzednio nieleczonych chorych zakażonych genotypem 1 (*Juszczak 2011*). Biorąc pod uwagę częstsze występowania zakażeń genotypem 1 w Polsce (ok. 80% wszystkich rozpoznaj; dane Polskiej Grupy Ekspertów HCV) ocenia się, że nieskuteczność leczenia przeciwwirusowego dotyczy około połowy wszystkich zakażonych HCV (*Parfieniuk 2009*). Skuteczność powtórnego leczenia u zakażonych HCV, u których niepowodzeniem zakończyła się poprzednio stosowana terapia interferonem alfa, jest jeszcze niższa.

Rzeczywista liczba osób zakażonych HCV jest trudna do oceny ze względu na niską wykrywalność wirusa. Według szacunków WHO i Polskiej Grupy Ekspertów HCV w Polsce, potwierdzonych wynikami najnowszego ogólnopolskiego badania epidemiologicznego (*Flisiak 2011*), prawdopodobna liczba zakażonych wynosi około 1,9% populacji ogólnej, tj. 730 tys. osób (*Simon 2011*). Zakres wskaźnika rozpowszechnienia zakażenia wirusem HCV w Polsce, uzyskany w ramach systematycznego przeglądu badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia HCV w Polsce, waha się w granicach od 0,23% do 2,6%, przy czym żadnego z odnalezionych przez autorów badań nie prowadzono w grupie reprezentatywnej dla populacji ogólnej w Polsce (*Stępień 2011*).

Celem najnowszego ogólnopolskiego badania epidemiologicznego (*Flisiak 2011*) była ocena rozpowszechnienia zakażeń wirusem HCV wśród pacjentów i pracowników służby zdrowia. W przeprowadzonym między październikiem 2009 a lutym 2010 roku badaniu przebadano w kierunku występowania przeciwciał anti-HCV próbki serum pobrane od 26 057 wolontaryjnie uczestniczących w badaniu pacjentów i pracowników kilku dużych placówek służby zdrowia – szpitali i przychodni (w tym Poradni dla nosicieli HIV) nie związanych z leczeniem WZW i chorób wątroby. Wśród osób z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała anti-HCV przeprowadzono dodatkowe testy na obecność HCV RNA, a 18 233 spośród wszystkich uczestników badania dodatkowo wypełniło anonimowy kwestionariusz, którego celem było ustalenie możliwych czynników ryzyka zakażenia wirusem HCV. Badanie *Flisiak 2011* jest najnowszą i najbardziej wiarygodną próbą oszacowania rozpowszechnienia HCV w Polsce. Jest to badanie ogólnopolskie, przeprowadzone na stosunkowo dużej liczbie uczestników, w którym nie ustalono żadnych ograniczeń odnośnie doboru populacji, natomiast włączono m.in. reprezentatywną próbę pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Obliczone w badaniu rozpowszechnienie przeciwciał anti-HCV wyniosło dla całej populacji 1,9%, z czego u 31% potwierdzono obecność HCV RNA. Oznacza to, że u około 230 tys. osób w Polsce występuje aktywne zakażenie wyrażone obecnością HCV RNA, wymagające potencjalnie wdrożenia leczenia. Z uwagi na bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg choroby wiele przypadków pozostaje jednak niewykrytych.

Według danych epidemiologicznych otrzymanych od Polskiej Grupy Ekspertów HCV w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*Aestimo 2012c*) oraz korespondencji, częstość występowania genotypu 1 wirusa HCV w Polsce wynosi 80%. Oznacza to, że liczba aktywnych zakażeń genotypem 1 HCV w Polsce może wynosić około 185 tys. przypadków, z czego co najmniej 95% stanowią osoby dorosłe. Odsetek 80% częstości genotypu 1 w Polsce przyjęto w dalszych kalkulacjach populacji w analizie. Dodatkowo wykonany przegląd polskich badań epidemiologicznych (zob. Rozdział 4.1 w załączniku) wskazuje, że zakres częstości występowania genotypu 1 jest szeroki (44-92%), ze znacznym zróżnicowaniem terytorialnym.

Dane dotyczące dynamiki występowania wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce są publikowane przez Państwowy Zakład Higieny w „Meldunkach o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce” oraz rocznych biuletynach „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” od roku 1997 (odkąd rozpoczęto rejestrację WZW C jako odrębnej jednostki chorobowej). Do 2005 roku rejestrowano wyłącznie przypadki objawowe, a roczna liczba zgłaszanych zachorowań wahała się od około 2000 przypadków do 2004 roku, 3000 przypadków rocznie w latach 2005-2006 i ponownego spadku do ok. 2000 przypadków rocznie w kolejnych latach. Łączna liczba zgłoszonych rozpoznanych przypadków objawowych w latach 1997-2011 wynosi 31 949 (*Tabela 1*). W liczbie tej ujęte są zarówno zakażenia świeże, jak i nabyte w przeszłości, wykrywane przypadkowo, lub w późnej objawowej fazie rozwoju WZW C (*Stępeń 2011*).

Od 2006 roku zaczęto także zgłaszać wszystkie – także bezobjawowe – nowo wykryte przypadki HCV. Ich liczba w latach 2006-2008 wynosiła kolejno 5 305, 10 234 i 8 952. Po uściśleniu w 2009 r. definicji opartej wyłącznie na kryteriach laboratoryjnych, roczna liczba zachorowań utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie (średnio ok. 2100 przypadków rocznie; *Tabela 2*).

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

się wzajemnie, a przypadki spełniające kryteria obu definicji są wykazywane dwukrotnie w sprawozdaniach (MZ-56) o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach.

Dane PZH o zgłoszonych rozpoznanych przypadkach WZW typu C wg definicji przypadku z 2005 i 2009 roku przedstawiono w poniższych tabelach, wykorzystując następujące publikacje: *PZH 1998, PZH Biuletyn 2000, PZH Biuletyn 2001, PZH Biuletyn 2002, PZH Biuletyn 2003, PZH Biuletyn 2004, PZH Biuletyn 2005, PZH Biuletyn 2006, PZH Biuletyn 2007, PZH Biuletyn 2008, PZH Biuletyn 2009, PZH Biuletyn 2010, PZH Biuletyn 2011, PZH 2012.*

Tabela 1. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku z 2005 roku – liczba zachorowań i zapadalność.

Lata	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2011*					2 107	5,52
2010	489	512	499	521	2 021	5,29
2009	522	450	490	477	1 939	5,08
2008	583	626	514	630	2 353	6,17
2007	767	651	579	756	2 753	7,22
2006	687	710	758	794	2 949	7,73
2005	715	815	700	767	2 997	7,85
2004	521	530	480	626	2 157	5,65
2003	543	525	491	696	2 255	5,90
2002	477	493	457	551	1 978	5,17
2001	475	564	425	489	1 953	5,05
2000	572	527	441	546	2 086	5,4
1999	451	486	444	607	1 988	5,14
1998					1 560	4,03
1997					998	2,58
SUMA:					31 949	

* - wstępne dane.

Tabela 2. Wirusowe zapalenie wątroby typu C wg definicji przypadku przyjętej w 2009 roku – liczba zakażeń i zapadalność.

Lata	Liczba zachorowań w kwartałach				Liczba zachorowań w roku	Zapadalność na 100 tys.
	I	II	III	IV		
2011					2 183	5,71
2010	531	553	550	578	2 212	5,79
2009	430	463	523	475	1 891	4,96

Wg danych uzyskanych od Polskiej Grupy Ekspertów HCV, szacunkowa liczba dotychczas zdiagnozowanych pacjentów z aktywnym zakażeniem (potwierdzonym obecnością HCV RNA w surowicy) wynosi ok. 55 tys. osób. Z kolei wg szacunków autorów badania *Stępień 2011*, liczba wszystkich dotychczas rozpoznanych przypadków zakażeń HCV w Polsce nie przekracza około 100 tysięcy.

1.1.8.2 Roczna liczebność populacji docelowej (uprzednio nieleczeni dorośli chorzy na przewlekłe WZW C wywołane genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem w st. ≥ 2 w skali Scheuera oraz genotypem rs 12979869 IL28 T/T))

Populacja wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłe WZW typu C, zakażonych genotypem 1 HCV, ze stwierdzonym włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, oraz genotypem rs 12979860 IL28 T/T, kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej w Polsce nie jest dokładnie znana, a trudność w wiarygodnym oszacowaniu liczebności wynika przede wszystkim z niezadawalającego poziomu zgłaszalności nowych zakażeń, przez co rzeczywista wykrywalność może być wyższa od raportowanej w statystykach Polskiego Zakładu Higieny (*Simon 2005*). Z drugiej strony nowe przypadki zakażeń nie muszą oznaczać obecności przewlekłej postaci WZW C (dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że 40-85% osób rozwija zakażenie przewlekłe).

Na roczną liczebność populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy kwalifikowaliby się do objęcia leczeniem przeciwwirusowym, składają się:

- chorzy z pWZW C zdiagnozowani w ubiegłych latach, którzy nie otrzymali dotychczas terapii przeciwwirusowej i spełnialiby kryteria włączenia do leczenia, oraz
- nowo rozpoznane przypadki pWZW C w danym roku, spełniające kryteria włączenia do terapii przeciwwirusowej.

Oszacowanie skumulowanej liczby dotychczas rozpoznanych i nieleczonych chorych na przewlekłe WZW C, kwalifikujących się do leczenia, jest obarczone znaczną niepewnością z uwagi na nieznaną dokładnie liczbę wszystkich rozpoznanych zakażeń HCV oraz w szczególności odsetka chorych, u któ-

rych rozwinęło się zakażenie przewlekłe. Z tego względu bardziej wiarygodne od oszacowań epidemiologicznych wydaje się oparcie na danych dotyczących zapotrzebowania na leczenie przeciwwirusowe w ostatnich latach w Polsce. Wskutek zwiększenia (począwszy od 2007-2008 roku) środków na finansowanie programu leczenia przewlekłego WZW typu C przez Narodowy Fundusz Zdrowia, od kilku lat ogólna sytuacja w dostępności do terapii uległa znaczącej poprawie, a wg oszacowań Polskiej

[Redacted text block]

Dane dotyczące liczby osób objętych terapią przeciwwirusową w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pochodzące z NFZ i dostarczone przez Polska Grupę Ekspertów HCV w ramach badania ankietowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Chorzy z przewlekłym WZW typu C włączeni w poprzednich latach do programu terapeutycznego.

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

Od 2009 roku obserwuje się stabilizację liczby chorych objętych leczeniem w ramach programu na poziomie 6000 pacjentów rocznie

[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 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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

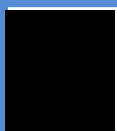
[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ostatecznie uzgodnionym programie leczenia pWZW C, dodatkowym kryterium kwalifikacyjnym do terapii trójlekowej telaprewirem, peginterferonem alfa i rybawiryną uprzednio nieleczonych pacjentów jest stwierdzenie włóknienia w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotypu rs12979860 IL28 T/T.

Odsetek chorych z włóknieniem co najmniej F2 w skali Scheuera

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Odsetek chorych z genotypem interleukiny IL28B T/T

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

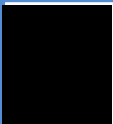
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



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

1.1.8.3 Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na chwilę obecną telaprewir nie jest finansowany systemowo ze środków budżetowych, a dotychczasowe doświadczenia ze stosowania preparatu Incivo® w Polsce ograniczały się do uczestnictwa chorych w badaniach klinicznych.

1.1.9 Warianty populacyjne analizy

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano trzy alternatywne warianty różniące się prognozowaną liczebnością populacji objętej programem terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru:

- Wariant podstawowy (realistyczny);
- Wariant minimalny;
- Wariant maksymalny.

[REDACTED]

W wariantach skrajnych uwzględniono niepewność związaną z oszacowaniem liczby nowowykrywanych przypadków WZW C.

Liczbę chorych włączonych do terapii przeciwwirusowej w scenariuszu nowym **wariantu minimalnego** przyjęto na poziomie rocznej liczby rozpoznawanych nowych przypadków WZW C u osób dorosłych z genotypem 1 HCV wg najnowszej definicji przypadku z 2009, opartej *stricte* na kryteriach laboratoryjnych. Średnia liczba rozpoznań w latach 2009-2011 roku wyniosła 2095 przypadków [REDACTED]

[REDACTED]

W **wariacie maksymalnym** kalkulację liczebności populacji przeprowadzono analogicznie z tym, że liczbę nowo rozpoznanych przypadków przyjęto na poziomie średniej liczby zachorowań wg definicji przypadku objawowego w latach 2005-2011, tj. od początku okresu obowiązywania definicji. Średnia ta wyniosła 2446 przypadków rocznie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie oszacowań liczebności populacji leczonych pierwszorazowo w wariantach analizy umieszczono w poniższej tabeli.

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

Jako że różnice w prognozowanej liczbie leczonych pierwszorazowo w poszczególnych wariantach wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej a nie z zakładanej zmiany zapotrzebowania na leczenie pierwszorazowe po wprowadzeniu telaprewiru, w każdym z wariantów populacyjnych przyjęto, że liczba leczonych w obu scenariuszach (aktualnym i nowym) będzie taka sama.

1.1.10 Aktualne i prognozowane udziały poszczególnych schematów terapii przeciwwirusowej

Względne udziały schematów terapii przeciwwirusowej opartych na interferonie pegylowanym, finansowanych w ramach aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu C” (NFZ 59/2011), pochodzą z analizy danych z rejestru SMPT chorych na WZW C, leczonych przeciwwirusowo w ramach programu zdrowotnego w trzech polskich ośrodkach w latach 2006-2011 (Aestimo 2012a). Biorąc pod uwagę schematy leczenia oparte na peginterferonie, w terapii pierwszorazowej stosowano peginterferon alfa-2a u 58% chorych, a peginterferon alfa-2b u 42% leczonych. W łącznej populacji analizowanych pacjentów (n=813), 3% leczonych przeciwwirusowo nie otrzymywało rybawiryny. W kalkulacjach udziałów założono, że odsetek ten jest jednaki u chorych wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych nieskutecznie. Przyjęto przy tym, że udziały poszczególnych rodzajów peginterferonu w monoterapii są jednakowe jak w terapii dwulekowej (58% - peginterferon alfa i 42% - peginterferon alfa-2b w terapii pierwszorazowej).

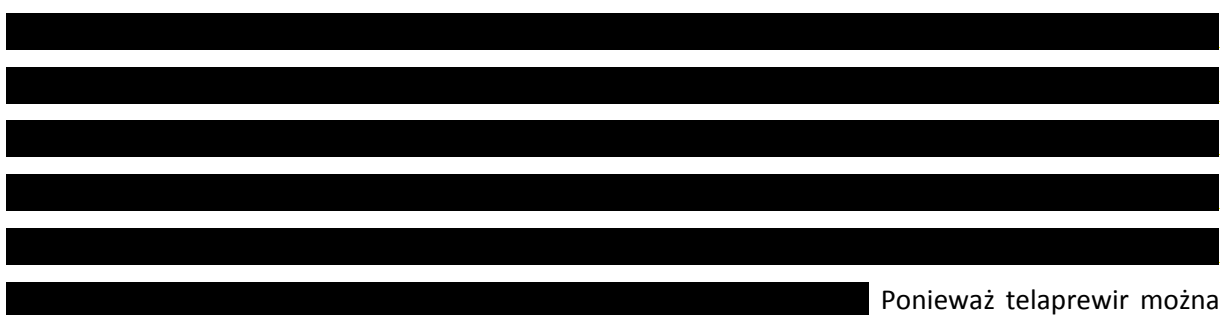
W analizie uwzględniono schematy zawierające peginterferon (w skojarzeniu lub monoterapii), nie uwzględniano natomiast innych rodzajów interferonu – naturalnego i rekombinowanego, stosowa-

nych w wyjątkowych sytuacjach (wg danych z SMPT u mniej niż 5% chorych łącznie w terapii pierwszorazowej i reterapii) w przypadku braku możliwości użycia interferonu pegylowanego.

Wielkości aktualnych udziałów, rozumianych jako odsetki pacjentów leczonych w danym schemacie terapii, przedstawia *Tabela 11*. W analizie założono, że udziały poszczególnych schematów w scenariuszu aktualnym utrzymają się na stałym poziomie w kolejnych latach.

Tabela 10. Udziały poszczególnych schematów terapii przeciwwirusowej w scenariuszu aktualnym.

Schemat terapii przeciwwirusowej	% udział w populacji chorych wcześniej nieleczonych
Peg-IFN α -2a + rybawiryna	56,3%
Peg-IFN α -2b + rybawiryna	40,7%
Peg-IFN α -2a (monoterapia)	1,7%
Peg-IFN α -2b (monoterapia)	1,3%
Łącznie	100%



Ponieważ telaprewir można stosować z dowolnym interferonem alfa w postaci pegylowanej (alfa-2a lub alfa-2b), w analizie założono, że udziały poszczególnych interferonów w terapii trójlekowej będą zgodne z ich aktualnymi udziałami w ramach dotychczasowego standardu leczenia, tj. 58% pacjentów otrzyma telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a, a 42% - z peginterferonem alfa-2b. Powyższe udziały pochodzą z analizy danych z trzech ośrodków objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*).

Prognozowany rozkład udziałów leczenia przeciwwirusowego w scenariuszu nowym przedstawiono w poniższej tabeli.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.1.11 Zużycie zasobów i parametry kosztowe

W modelu wpływu na budżet rozważono następujące rodzaje kosztów i zużywanych zasobów:

- Koszty leków przeciwwirusowych, obliczane na podstawie cen jednostkowych leków (wyceny katalogowej NFZ obecnie refundowanych substancji czynnych i ceny Incivo® zgodnie z propozycją podmiotu odpowiedzialnego) i średniego czasu trwania terapii
- Leczenie zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4
- Koszty związane z leczeniem przewlekłego WZW C, w tym zaawansowanej choroby wątroby (marskości, HCC lub przeszczepu wątroby) oraz koszty monitorowania chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną.

W niniejszej, uzupełniającej analizie wpływu na budżet przeprowadzonej dla populacji refundacyjnej (zgodnej z kryteriami włączenia ostatecznie uzgodnionym kształtem programu lekowego), analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o zasady rozliczania oraz wycenę leków i świadczeń aktualnych na dzień złożenia wniosku (luty 2012 r.). Należy mieć na uwadze, że do chwili obecnej (październik 2012 r.) niektóre rodzaje kosztów mogły ulec pewnym zmianom. W szczególności, koszty interferonów i rybawiryny są – począwszy od 1 lipca 2012 roku – rozliczane zgodnie z wykazem leków refundowanych stosowanych w programie lekowym, publikowanym przez Ministerstwo Zdrowia, podczas gdy w analizie koszty te liczone w oparciu o wycenę za jednostkę substancji czynnej w ramach obowiązujących w pierwszej połowie roku terapeutycznych programach zdrowotnych (TPZ). Porównanie przyjętych w analizie oraz obecnych cen interferonów wskazuje jednak, że różnice te są niewielkie (koszty miligramu peginterferonów w TPZ odpowiadają aktualnym cenom zbytu netto peginterfero-

nów w przeliczeniu na jednostkę 1 mg substancji czynnej). Biorąc dodatkowo pod uwagę, że koszty terapii dwulekowej nie stanowią znaczących kosztów różniących (telaprewir stanowi terapię dodaną do interferonów), oraz fakt iż analizy powinny być, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, aktualne na dzień złożenia wniosku, przyjęcie w analizie kosztów leczenia standardowego wyceny wg starego systemu nie ma istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy BIA.

Szczegóły oszacowań danych wejściowych modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.1.11.1 Koszty terapii przeciwwirusowych

1.1.11.1.1 Ceny jednostkowe leków

Telaprewir (Incivo®) jest stosowany doustnie pod postacią tabletek lub kapsułek. Produkt Incivo® należy podawać w dawce 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Zarejestrowane preparaty telaprewiru przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zarejestrowane postaci preparatu Incivo® (telaprewir).

Numer EU	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opakowania	Wielkość opakowania
EU/1/11/720/001	Incivo	375 mg	Tabletki powlekane	doustnie	butelka (HDPE)	168 (4x42) tabletek
EU/1/11/720/002	Incivo	375 mg	Tabletki powlekane	doustnie	butelka (HDPE)	42 tabletki

Jednostkowe opakowanie produktu leczniczego Incivo® o wielkości 168 tabletek odpowiada pełnej czterotygodniowej terapii jednego chorego w standardowej dawce, natomiast mniejsze opakowanie Incivo® (42 tabletki) pokrywa zapotrzebowanie na terapię tygodniową.

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

W analizie przyjęto cenę brutto obliczoną w oparciu o aktualnie (wg stanu na 2012 rok) obowiązującą urzędową marżę hurtową, wynoszącą 7% urzędowej ceny zbytu. Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, w 2013 roku nastąpi obniżenie marży hurtowej do poziomu 6%, a obowiązująca od 2014 roku

marża wyniesie 5% urzędowej ceny zbytu. Biorąc pod uwagę, że uwzględnienie zmiany marży w kolejnych latach programu wymagałoby zmiany kosztów wszystkich leków (także interferonów, leków stosowanych w zdarzeniach niepożądanych i leczeniu powikłań pWZW C), a wpływ zmiany marży na kwotę refundacji dotychczas refundowanych leków nie jest oczywisty, [REDACTED]

[REDACTED] przy czym uwzględniono jedynie zmianę marży leków przeciwwirusowych – telaprewiru i peginterferonów alfa/rybawiryny zakładając, że cena *ex-factory* Incivo® pozostanie na dotychczasowym poziomie, a katalogowa wycena punktowa interferonów pegylowanych alfa zmieni się proporcjonalnie do zmiany marży, tj. zmniejszy się w stosunku do obecnej wyceny o $(1 - 1,06/1,07) \times 100\% \approx 0,93\%$ w pierwszym roku i o $(1 - 1,05/1,07) \times 100\% \approx 1,87\%$ w kolejnych latach.

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w dwóch wariantach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Preparaty wchodzące w skład dotychczasowego standardu leczenia przeciwwirusowego (peginterferon alfa oraz rybawiryna) są aktualnie (w momencie przygotowywania pierwotnej analizy) finansowane z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Zestawienie wyceny peginterferonu alfa oraz rybawiryny, umieszczonych w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (NFZ 59/2011), znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wycena jednostkowa preparatów interferonu stosowanych w programie leczenia przewlekłego WZW typu C.

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa jednostki leku [pkt.]	Cena punktu rozlicz. [zł]	Koszt jednostki leku [zł]
5.08.04.0000191	Peginterferonum alfa-2a	inj	1 mcg	0,4500	10,00	4,50
5.08.04.0000192	Peginterferonum alfa-2b	inj	1 mcg	0,5940	10,00	5,94
5.08.04.0000176	Ribavirinum	p.o.	1 mg	w cenie interferonu		

W analizie założono, że w przypadku realizacji programu lekowego z udziałem inhibitora proteazy, ceny jednostkowe preparatów interferonu alfa oraz rybawiryny nie zmienią się w stosunku do aktualnie obowiązującej wyceny katalogowej.

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych zawierających peginterferon alfa (*ChPL Pegasys*, *ChPL PegIntron*) oraz schematem podawania leków w TPZ, standardowe dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a wynosi 180 µg raz w tygodniu. Zalecana dawka pegylowanego interferonu alfa-2b u dorosłych wynosi 1,5 µg/kg masy ciała/tydzień, przy czym moc wstrzykiwaczy lub fiolek stosowanych w zależności od kategorii masy ciała przedstawia *Tabela 15*.

Średnią dawkę pegylowanego interferonu alfa-2b w analizie obliczono w oparciu o rozkład masy ciała polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*). Kalkulację przedstawiono w poniższej tabeli.

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



[Redacted content]

1.1.11.1.2 Czas trwania terapii przeciwwirusowej

Średni czas trwania standardowej terapii przeciwwirusowej określono na podstawie analizy danych dotyczących leczenia 813 pacjentów leczonych w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (Aestimo 2012a). Średnia długość leczenia przeciwwirusowego – zarówno pierwszorazowego, jak i reterapii – wyniosła 44 tygodnie. Jako że różnice w średniej długości terapii poszczególnymi rodzajami interferonu pegylowanego (alfa-2a i alfa-2b) były nieznaczne (zakres 42-45 tyg.), w analizie przyjęto jednakowy czas trwania terapii standardowej (równy 44 tygodnie) dla wszystkich schematów terapii standardowej.

Czas trwania trójlekowej terapii przeciwwirusowej z udziałem telaprewiru wyznaczono w oparciu o zasady określone w opisie programu lekowego, spójne z aktualnymi rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV (Halota 2011) oraz charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Incivo). Ogólne zasady terapii trójlekowej pochodzące z ww. źródeł zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Czas trwania terapii trójlekowej wg schematu RGT w programie (pacjenci wcześniej nieleczeni).

Podgrupa	Zalecany czas trwania leczenia
Niewykrywalne HCV RNA w 4 i 12 tyg. (eRVR+) i równoczesny brak marskości	Telaprewir: 12 tygodni PR: 24 tygodnie
Wykrywalne HCV RNA w 4 lub 12 tyg. (brak eRVR) i równoczesny brak marskości	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni
Marskość wątroby	Telaprewir: 12 tygodni PR: 48 tygodni

W kalkulacjach średniej długości leczenia uwzględniono także, pochodzące z rejestracyjnego badania III fazy RCT dla telaprewiru (ADVANCE), odsetki przedwczesnego przerwania leczenia z powodu niepowodzenia leczenia (*stopping rules*) lub innych przyczyn oraz odsetki chorych kwalifikujących się do skrócenia okresu leczenia w wyniku uzyskania przedłużonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (eRVR), definiowanej jako niewykrywalne HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia (terapia zależna od odpowiedzi – RGT). Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących przerwania leczenia w podziale na stopień zaawansowania włóknienia, założono przy tym, że odsetki wycofań z leczenia u chorych z marskością są jednakowe jak w łącznej grupie badanych.

[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 text block]

Przyjęte w analizie wpływu na budżet oszacowania długości leczenia różnią się nieco od podstawowych założeń analizy kosztów-użyteczności telaprewiru (Aestimo 2012d), w której czas leczenia telaprewirem był zgodny z badaniami RCT (różnice w czasie trwania terapii w badaniach klinicznych i wg rekomendacji oraz uzasadnienie przyjętych w CUA źródeł danych omówiono szczegółowo w analizie ekonomicznej; Aestimo 2012d). W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych różnice te są niewiel-

kie i dotyczą jedynie chorych z marskością – zgodnie z aktualnymi rekomendacjami u osób z marskością terapia trwa przez pełne 48 tygodni niezależnie od statusu odpowiedzi eRVR, natomiast w badaniu rejestracyjnym nie określono oddzielnych zasad odnośnie długości leczenia w tej grupie chorych. Jako że analiza wpływu na budżet winna odzwierciedlać wydatki płatnika w warunkach rzeczywistej praktyki (w ramach programu lekowego), czas trwania terapii trójlekowej w BIA określono ściśle w oparciu o założenia programu i aktualne rekomendacje.

1.1.11.1.3 Średnie koszty pacjento-terapii

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty terapii przeciwwirusowych przypadających na jednego pacjenta w podziale na poszczególne schematy leczenia. Koszty te obliczono w oparciu o wyceńny jednostkowe leków (zob. Rozdział 1.1.11.1.1) i średni czas trwania terapii w poszczególnych schematach (Rozdział 1.1.11.1.2).

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

1.1.11.1.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu wpływu na budżet uwzględniono najbardziej istotne ciężkie (stopnia 3 i 4) zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii dwu- i trójlekowej. Prawdopodobieństwa poszczególnych działań niepożądanych uzyskano poprzez połączenie wyników badań RCT II i III fazy włączonych do analizy efektywności klinicznej, obejmujących chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie. W oszacowaniach częstości zdarzeń niepożądanych dla telaprewiru wykorzystano dane dla grup leczenia, w których telaprewir był stosowany przez 12 tygodni w terapii trójlekowej (niezależnie od całkowitej długości leczenia). Z uwagi na brak danych dotyczących większości rozpatrywanych działań niepożądanych stopnia 3/4 w ramieniu PegIFN α -2b+RBV założono, że częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w obu schematach standardowej terapii dwulekowej (Peg-2a+RBV i Peg-2b+RBV) są jednakowe.

Obliczone prawdopodobieństwa wystąpienia pięciu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia – anemii, wysypki, świądu, nudności i biegunki, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Odsetki chorych ze zdarzeniami niepożądanymi st. 3-4.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Wysypka	Świąd	Nudności	Biegunka	Anemia	Źródło danych
Peg-2a+RBV, Peg-2b+RBV	0,7%	0,0%	0,0%	0%	2,5%	Badania RCT: <i>IDEAL, Rumi 2010, SPRINT-1, SPRINT-2, PROVE1, PROVE2, ADVANCE, Kumada 2011, REALIZE, PROVE 3, RESPOND-2</i>
Telaprewir/PR	4,9%	1,3%	0,6%	0%	8,9%	Badania RCT: <i>ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1, PROVE2, Marcellin 2011, ILLUMINATE, REALIZE, PROVE 3</i>

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (stopień 3/4) – wysypki, świądu, biegunki, nudności i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużytych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o obowiązujące katalogi świadczeń i wykazy leków. Metodykę i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a oszacowania średnich kosztów z perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 uwzględnionych w BIA.

Zdarzenie niepożądane st. 3/4	Koszt jednostkowy - perspektywa płatnika publicznego
Wysypka	2 485,26 zł
Świąd	1 638,81 zł
Nudności	986,27 zł
Biegunka	2 222,77 zł
Anemia	3 045,05 zł

Na podstawie przedstawionych kosztów jednostkowych oraz oszacowanych częstości występowania ciężkich działań niepożądanych wyznaczono średnie koszty leczenia działań niepożądanych dla każdej ze strategii terapii dwu- i trójlekowej. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 dla poszczególnych strategii leczenia przeciwwirusowego w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Schemat leczenia przeciwwirusowego	Koszt - perspektywa płatnika publicznego
Telaprewir/PR	420 zł
Peginterferon alfa (2a/2b) + rybawiryna	94 zł

W analizie nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych monoterapii peginterferonem alfa. Biorąc pod uwagę bardzo niewielkie udziały monoterapii w łącznej puli leczonych (ok. 3%) oraz fakt, że udziały są jednakowe w obu porównywanych scenariuszach, pominięcie tych kosztów nie ma wpływu na wyniki analizy.

1.1.11.2 Pozostałe koszty

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty leczenia i monitorowania chorych w różnych fazach progresji przewlekłego WZW C, z perspektywy płatnika publicznego. Koszty te obliczono w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o obowiązujące katalogi świadczeń i wykazy leków. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (Aestimo 2012b).

Tabela 23. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego telaprewiru (Aestimo 2012b).

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa płatnika publicznego
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	1 699,86 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	2 245,33 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	3 229,47 zł
Łagodne WZW C (SVR)	352,56 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	458,84 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	1 632,82 zł
Niewyrównana marskość wątroby	10 772,82 zł
Rak wątrobowokomórkowy	37 497,92 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	204 437 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni) 28 350,44 zł (> 30 dni po zabiegu)

Przedstawione koszty monitorowania i leczenia chorych w łagodnym i umiarkowanym stadium choroby oraz chorych z zaawansowaną chorobą wątroby posłużyły do oszacowania (w obu scenariuszach - nowym i aktualnym) wydatków płatnika związanych z brakiem wyleczenia pewnego odsetka chorych oraz dodatkowych wydatków płatnika w scenariuszu aktualnym wynikających z braku leczenia chorych, którzy otrzymaliby terapię w scenariuszu nowym (jedynie w przypadku założenia, że wprowadzenie telaprewiru zwiększy całkowitą liczbę przeleczonych). W modelu uwzględniono także koszty monitorowania pacjentów osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną. Wydatki płatnika ponoszone na pacjentów z SVR są proporcjonalnie wyższe w scenariuszu, w którym uzyskuje się większe efekty zdrowotne.

Biorąc pod uwagę czas trwania terapii przeciwwirusowej, wydatki płatnika związane z brakiem wyleczenia oraz monitorowaniem osób z trwałą odpowiedzią wirusologiczną są naliczane od drugiego roku horyzontu analizy.

Średni roczny koszt zaawansowanej choroby wątroby (ALD) obliczono jako średnią z kosztów poszczególnych jednostek chorobowych składających się na ALD (marskość wyrównana, marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy, przeszczepienie wątroby; zob. *Tabela 23*), ważoną względną częstością ich występowania w populacji niewyleczonych chorych na pWZW typu C. Z uwagi na brak danych dotyczących rozkładu występowania (chorobowości) poszczególnych rodzajów ALD w Polsce, dane te zaczerpnięto z centralnego modelu telaprewiru wykonanego dla warunków francuskich. Przyjęto mianowicie, że marskość wyrównana stanowi 73% wszystkich ALD, marskość niewyrównana – 12%, rak wątrobowokomórkowy – 10%, a przeszczepienia wątroby – 5% ALD. Oszacowany na podstawie powyższych danych średni koszt zaawansowanej choroby wątroby wynosi 19 039 zł z perspektywy płatnika publicznego.

1.1.12 Efekty zdrowotne

Wprowadzenie do modelu BIA parametrów skuteczności leczenia przeciwwirusowego miało na celu oszacowanie zysku zdrowotnego netto w populacji objętej programem (w postaci dodatkowo wyleczonych pacjentów, unikniętych przypadków zaawansowanej choroby wątroby i unikniętych zgonów) oraz oszacowanie kosztów związanych z brakiem wyleczenia lub uzyskaniem SVR. Częstości uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej w poszczególnych schematach terapii dwu- i trójlekowej zaczerpnięto z równoległe wykonanej analizy ekonomicznej telaprewiru, biorąc pod uwagę dane dla podgrupy pacjentów z genotypem IL28B T/T z badania *ADVANCE*, najbliższej zdefiniowanej populacji refundacyjnej (*Aestimo 2012d*). Analizę w podgrupie ze względu na genotyp interleukiny przedstawiono doniesieniu konferencyjnym *Jacobson 2011a*. Jako że analiza efektywności klinicznej nie obejmowała grupy leczonej interferonem pegylowanym bez rybawiryny, skuteczność monoterapii peginterfero-

nem alfa założono konserwatywnie na poziomie skuteczności terapii dwulekowej. Przyjęto także, że skuteczność terapii dwu- i trójlekowej nie zależy od rodzaju stosowanego peginterferonu alfa (2a i 2b).

Tabela 24. Skuteczność schematów leczenia przeciwwirusowego (SVR) w populacji refundacyjnej (podgrupa chorych z genotypem IL28B T/T).

Schemat leczenia	Chorzy wcześniej nieleczeni	Źródło oszacowań
PegIFN alfa-2a/2b + rybawiryna	23%	Badanie <i>ADVANCE</i> – wyniki dla podgrupy chorych z genotypem IL28B T/T (<i>Jacobson 2012a</i>)
PegIFN alfa-2a/2b (monoterapia)	23%	założono konserwatywnie na poziomie skuteczności schematu dwulekowego
Telaprewir/PR(2a/2b)	73%	Badanie <i>ADVANCE</i> – wyniki dla podgrupy chorych z genotypem IL28B T/T (<i>Jacobson 2012a</i>)

[Redacted content]

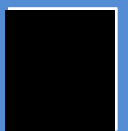
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



▼ 

▼ 

▼ 





		
---	---	---

		
---	--	---

		
--	---	--

		
---	---	---

		
---	---	---

		
---	---	---

		
---	---	---

		
---	---	---

		
---	---	---

		
---	--	--

		
---	---	---

		
---	---	---


		
---	---	---


		
---	--	---

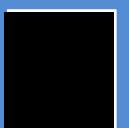
		
---	--	---

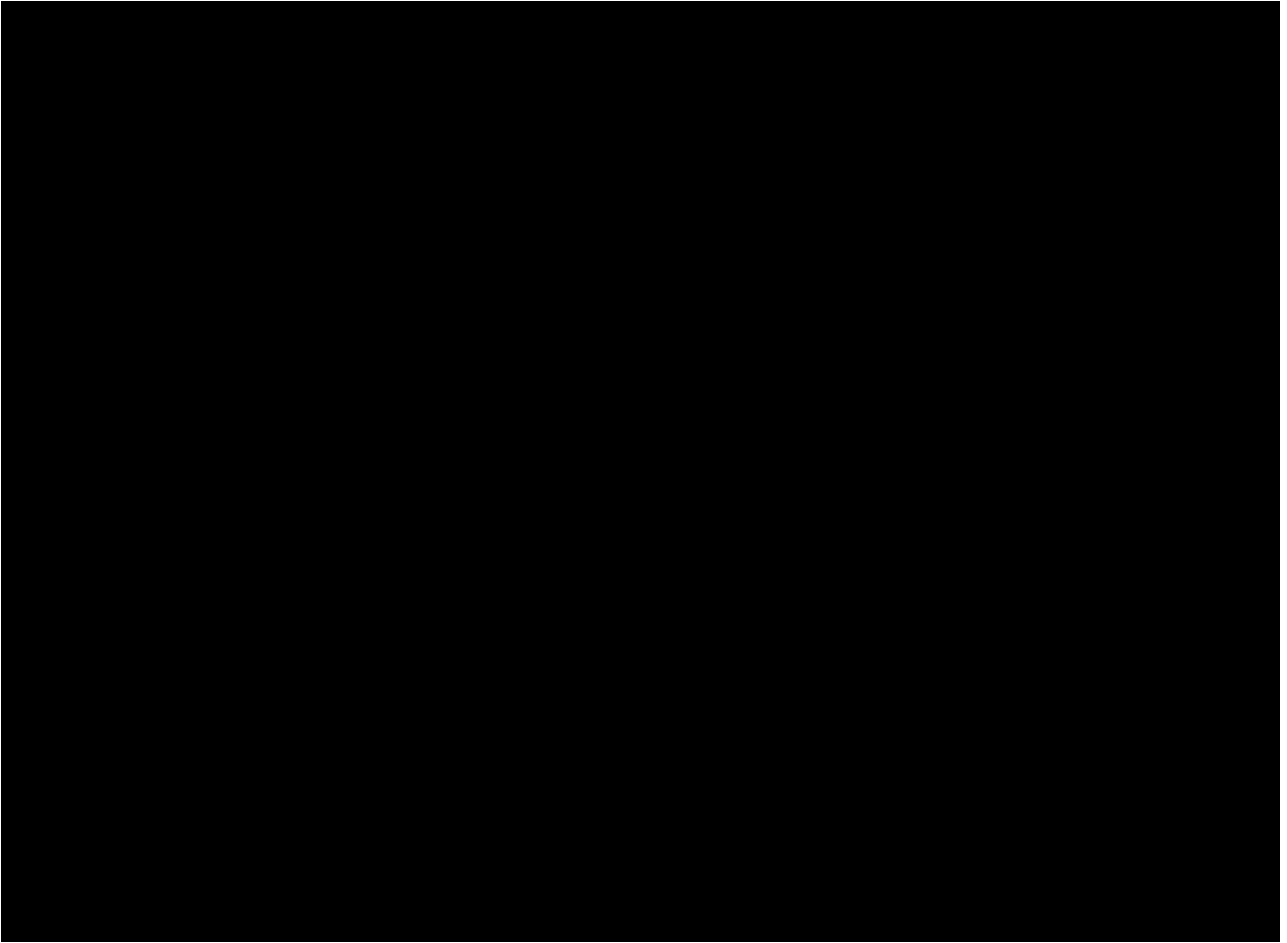
		
---	--	---

		
---	--	---

		
---	---	---

		
---	---	---





[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

✘ [Redacted]

[Redacted]

✘ [Redacted]

[Redacted]

✘ [Redacted]

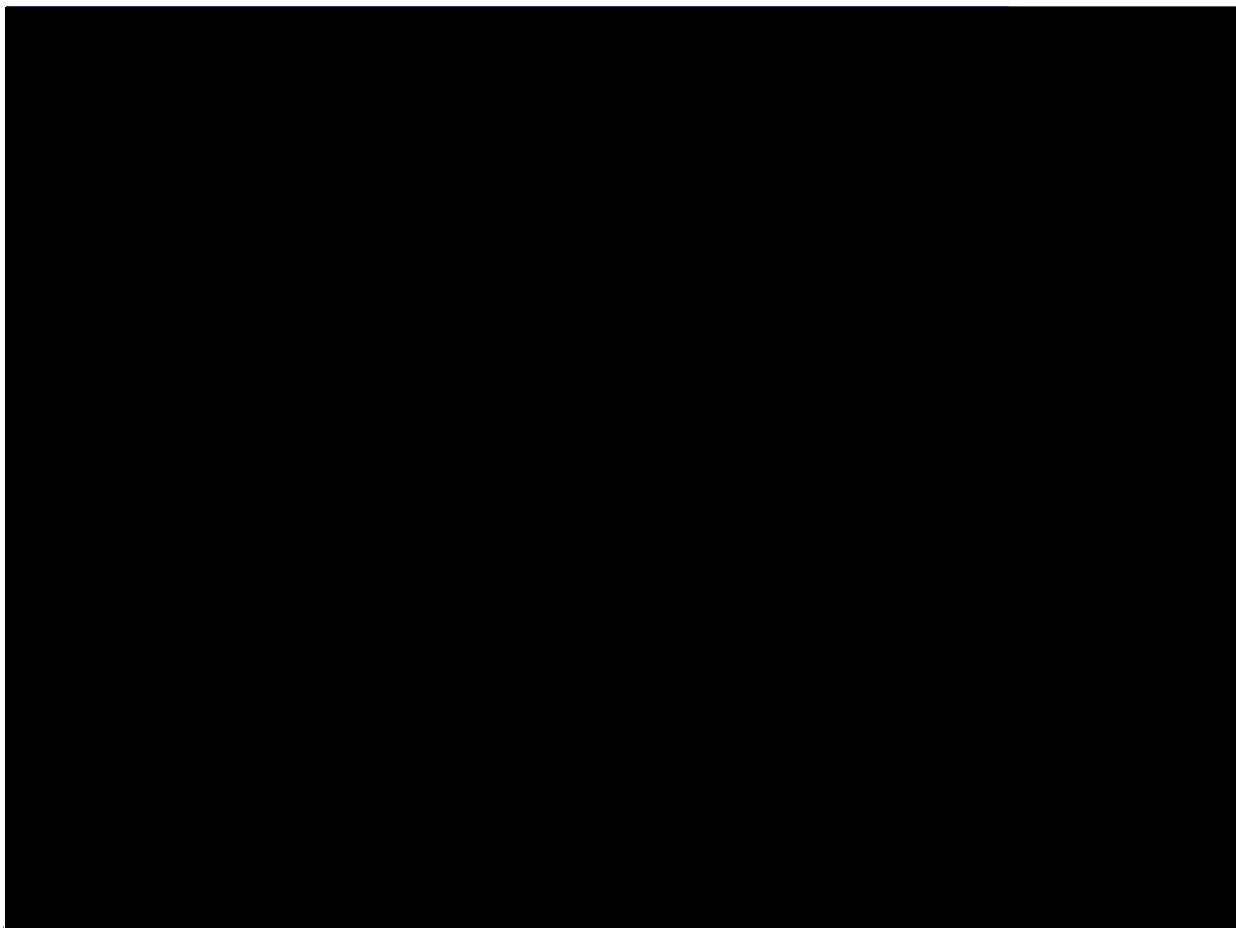
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

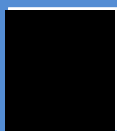
[Redacted text block]

[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]



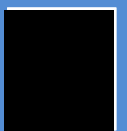
[Redacted text block]

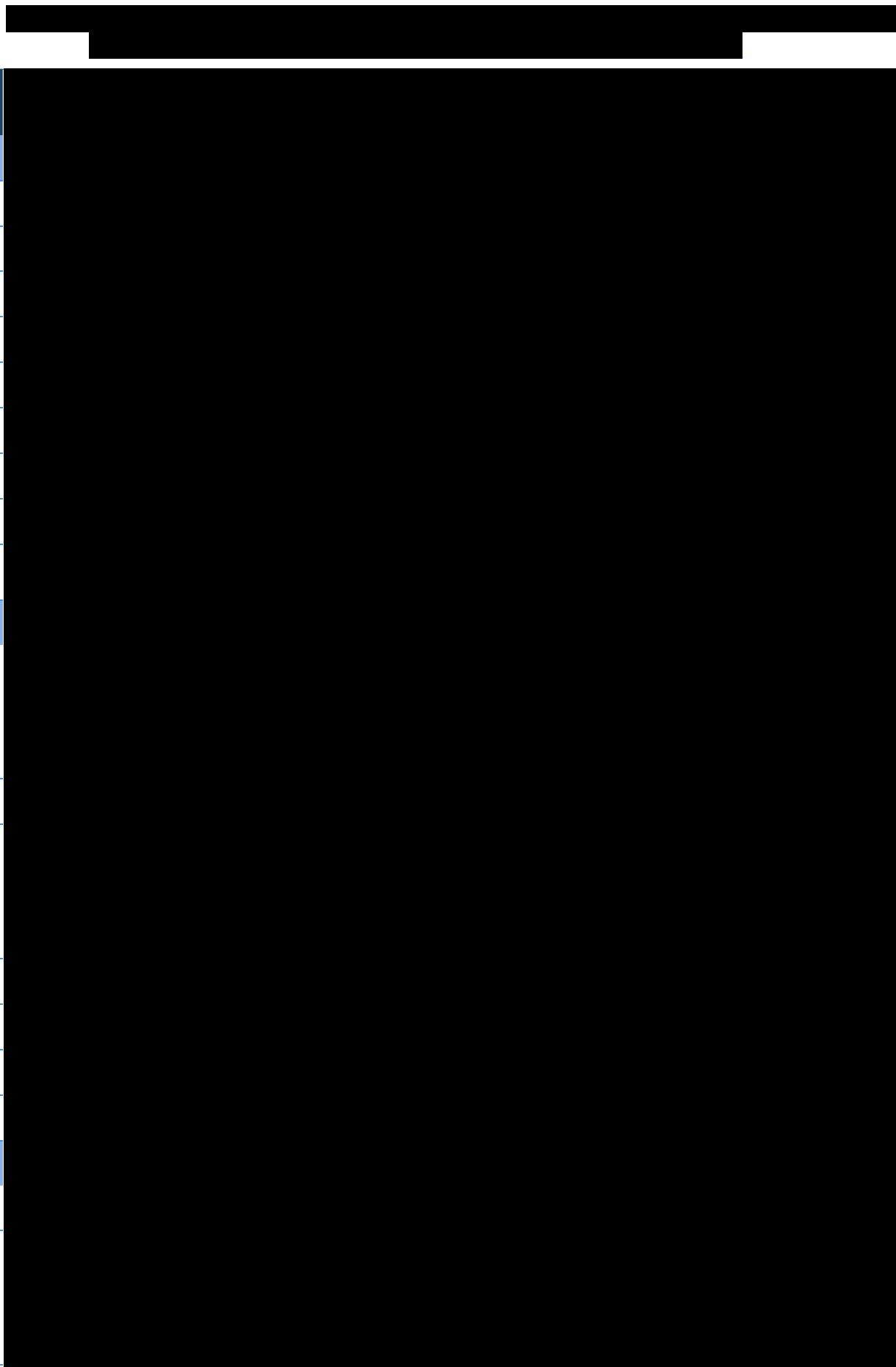
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W przypadku realizacji programu terapii trójlekowej z udziałem Incivo®, wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe) będą zbliżone jak w scenariuszu aktualnym. Biorąc pod uwagę samodzielne stosowanie telaprewiru przez chorego, zbliżone zasady monitorowania leczenia w porównaniu z aktualnie finansowanym programem leczenia WZW C oraz fakt, że telaprewir stanowi terapię dodaną do standardu leczenia, realizacja programu lekowego z zastosowaniem Incivo® nie będzie wpływała na zwiększone wykorzystanie świadczeń związanych z diagnostyką i podaniem leków w programie, a biorąc pod uwagę szansę skrócenia terapii z 48 do 24 tygodni u znacznego odsetka pacjentów wcześniej nieleczonych, możliwe jest uzyskanie pewnych oszczędności kosztów w zakresie tych świadczeń.

Wprowadzenie finansowania preparatu Incivo® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych (terapia trójlekowa została ujęta w najnowszych zaktualizowanych rekomendacjach Polskiej Grupy Ekspertów HCV jako nowy standard leczenia pWZW C u chorych z genotypem 1 HCV), zmianą zasad diagnostyki, w stosunku do aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW C” z udziałem peginterferonu alfa i rybawiryny.

Nie przewiduje się, by pozytywna decyzja odnośnie objęcia refundacją preparatu Incivo® mogła powodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

Analiza danych statystycznych pochodzących z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych wskazuje, że wyniki uzyskiwane przy stosowaniu standardowej terapii przeciwwirusowej w ramach aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego nie odbiegają (pod względem częstości uzyskiwania wyleczeń - SVR) od standardów światowych. W związku z powyższym wydaje się, że stosowanie terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru przez ośrodki i wykonawców doświadczonych w zakresie leczenia przeciwwirusowego zagwarantuje wysoką jakość realizacji programu.

Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zdefiniowane w opisie uzgodnionego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

1.3 Aspekty etyczne i społeczne

Polska należy do krajów o dużym rozpowszechnieniu trudnego w leczeniu wirusa HCV o genotypie 1 (ok. 80% wszystkich zakażeń HCV). Dotychczasowy standard leczenia przeciwwirusowego chorych na pWZW C wywołane przez genotyp 1 HCV prowadzi do wyleczenia u mniej niż połowy pacjentów

wcześniej nieleczonych, a w populacji docelowej dla terapii trójlekowej, ograniczonej do genotypu IL28B T/T – zaledwie ok. 25% chorych. Jednocześnie terapia z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny wiąże się z wieloma uciążliwymi dla chorego działaniami niepożądanymi, co – biorąc pod uwagę jej co najwyżej umiarkowaną skuteczność – nakazuje rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dotychczas stosowanej terapii, zwłaszcza w podgrupach pacjentów o niekorzystnym rokowaniu odnośnie leczenia.

Rozszerzenie możliwości terapeutycznych przewlekłego WZW C o bardziej skuteczną terapię trójlekową z udziałem telaprewiru, prowadzącą do uzyskania odsetków wyleczeń na poziomie 70-80% u chorych wcześniej nieleczonych lub z nawrotem po uprzedniej terapii oraz kilkukrotnego zwiększenia prawdopodobieństwa trwałej odpowiedzi wirusologicznej w podgrupach z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze nieskuteczne leczenie, stanowi zatem odpowiedź na potrzeby zdrowotne chorych, u których dostępne leczenie nie jest zadowalające. Nie istnieją przy tym inne sposoby zapobiegania epidemii wirusa, gdyż – w odróżnieniu od zakażeń wirusem HBV – nie wynaleziono jak dotąd skutecznej szczepionki przeciw HCV.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania leku Incivo® spowoduje wygenerowanie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. Biorąc pod uwagę przewidywaną liczebność populacji chorych kwalifikujących się do objęcia terapią trójlekową, w przypadku finansowania telaprewiru w ramach programu spodziewane jest uzyskanie dużej korzyści w wąskiej grupie chorych, przy czym nie można wykluczyć długofalowego wpływu zwiększenia liczby trwałych wyleczeń na redukcję epidemii HCV w populacji ogólnej.

Realizacja programu terapii trójlekowej z zastosowaniem telaprewiru nie będzie powodować problemów społecznych, w tym: wpływać negatywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej; grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych; powodować lub zmieniać stygmatyzację; wywoływać lęk; powodować dylematy moralne; stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.

Ponieważ leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem telaprewiru będzie realizowane w ramach programu lekowego na warunkach zbliżonych do obecnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego, nie przewiduje się wystąpienia istotnych utrudnień w dostępie do świadczeń w stosunku do stanu aktualnego.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Incivo® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w sto-

sunku do pacjenta, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano istotnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

1.4 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Incivo® ze środków budżetowych w ramach programu leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane przez genotyp 1 HCV (subpopulacja pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo) spowoduje wzrost wydatków płatnika, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Zysk zdrowotny netto programu w zakresie dodatkowych wyleczeń i unikniętych przypadków zaawansowanej choroby wątroby jest znaczący, jednak oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości będą zauważalne w długoletnim horyzoncie czasowym.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Biorąc pod uwagę, że telaprewir będzie stanowił terapię dodaną do aktualnego standardu leczenia przeciwwirusowego, wprowadzenie wnioskowanej technologii nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

II

2.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Incivo® w ramach programu leczenia przeciwwirusowego dorosłych chorych na WZW typu C wywołane przez genotyp 1 HCV.

2.2 Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet płatnika, wykonanej dla produktu leczniczego Incivo® w populacji chorych wcześniej nieleczonych (Rozdział 1.1 niniejszego raportu) oraz w populacji chorych wcześniej leczonych nieskutecznie, stanowiącej przedmiot oddzielnego raportu (*Aestimo 2012e*). W analizach wpływu na budżet wykazano, że finansowanie ze środków budżetowych programu terapii trójlekowej z udziałem telaprewiru u chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie wiązałaby się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wyniku wyższego kosztu terapii trójlekowej oraz wzrostu łącznej liczby leczonych w scenariuszu nowym, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – analizę wpływu na budżet uzupełniono o dodatkową analizę racjonalizacyjną.

Analizę wykonano przy założeniu równoczesnej realizacji programu terapii trójlekowej w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo oraz wcześniej leczonych nieskutecznie, tj. przedstawiono rozwiązania powodujące uwolnienie środków w wysokości odpowiadającej dodatkowym wydatkom płatnika ponoszonym na oba programy (w leczeniu pierwszorazowym oraz w reterapii) łącznie.

W analizie uwzględniono zapisy projektu Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego.

2.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej wcześniej analizie wpływu na system ochrony zdrowia analizowano wydatki płatnika związane z finansowaniem produktu leczniczego Incivo® w ramach programu lekowego (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji telaprewiru ze środków budżetowych (scenariusz

aktualny). Wyniki inkrementalne w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu, łącznie oraz w podziale na populację chorych wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych nieskutecznie, przedstawiono w poniższej tabeli.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.4 Proponowane rozwiązania

W celu wygospodarowania środków na finansowanie programu terapii trójlekowej przewlekłego WZW typu C (genotyp 1) u chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie, przedstawiono kilka możliwości optymalizacji aktualnych wydatków płatnika publicznego zarówno na poziomie całego systemu, jak i rozwiązań w obrębie rozważanego problemu zdrowotnego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

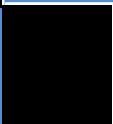
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

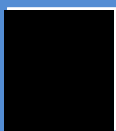
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



Oszacowane środki uwolnione w wyniku realizacji przedstawionych rozwiązań [REDACTED]
[REDACTED] wydają się wystarczające aby zrównoważyć dodatkowe
wydatki związane z refundacją telaprewiru w ramach programu lekowego.

2.5 Wnioski końcowe

Finansowanie telaprewiru w terapii przeciwwirusowej chorych uprzednio nieleczonych lub wcześniej leczonych nieskutecznie wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wyniku wyższego kosztu terapii trójlekowej oraz zwiększenia liczby wszystkich leczonych w programie. Przedstawione w analizie rozwiązania na poziomie całego systemu jak również w obrębie rozważanej jednostki chorobowej mogą prowadzić do uwolnienia środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z BIA.

3 Piśmiennictwo

Aestimo 2012

[Redacted text block]

AOTM 2010

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

**Bacon 2011
(RESPOND-2)**

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.

Borek 2012

Dr Ewa Borek - Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika na realizację terapeutycznego programu zdrowotnego - leczenie przewlekłego WZW typu B. Seminarium pt. Innowacje w leczeniu chorób zakaźnych – ocena dostępności w Polsce 10 lutego 2012 r., Warszawa. <http://www.korektorzdrowia.pl/cms/Konferencje/Zrealizowane-seminaria/Innowacje-w-leczeniu-chorob-zakaznych---ocena-dost/Materiały-dopobrania/Dr-Ewa-Borek---Analiza-racjonalizacyjna-wydatkow-p.aspx> (data dostępu: 28 lutego 2012 r.)

Brojer 2004

Brojer E, Gronowska A, Medyńska J, Grabarczyk P, Mikulska M, Letowska M, Kryczka W, Gietka A. The hepatitis C virus genotype and subtype frequency in hepatitis C virus RNA-positive, hepatitis C virus antibody-negative blood donors identified in the nucleic acid test screening program in Poland. *Transfusion*. 2004 Dec;44(12):1706-10.

Brojer 2008

Brojer E, Grabarczyk P, Kopacz A, Potępa A, Medyńska J, Smolarczyk-Wodzyńska J, Łętowska M. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegl Epidemiol*. 2008;62(1):163-9.

Chlabicz 2008

Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, Chyczewski L. Changing HCV genotypes distribution in Poland--relation to source and time of infection. *J Clin Virol*. 2008 Jun;42(2):156-9.

- Chlabicz 2011** Chlabicz S, Flisiak R, Lapinski TW, Kowalczyk O, Wiercinska-Drapalo A, Pytel-Krolczuk B, Grzeszczuk A, Chyczewski L, Pancewicz J. Epidemiological features of patients infected with HCV genotype 4 in Poland: Epidemiology of HCV genotype 4 in Poland. *Hepat Mon.* 2011 Mar 1;11(3):191-4.
- ChPL Incivo** Incivo, tabletki powlekane 375 mg. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 22.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- Dusheiko 2011** Dusheiko GM, Jacobson IM, Catlett I, George S, Seepersaud S, Ramchandran R, Sussky K, Kauffman RS, Botfield M. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the advance trial. *Gut* 2011;60(Suppl. 2):A23.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczyk J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213-7.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. Zakażenia 2011, 12(6).
- Hézode 2009 (PROVE 2)** Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1839-1850.
- IMS Health 2012** Wpływ nowych list refundacyjnych na odpłatność pacjenta i wydatki NFZ. IMS Health, Warszawa, 4 stycznia 2012 r. <http://www.grupabliska.pl/uploads/RAPORT.pdf> (data dostępu: 28 lutego 2012 r.)
- Jacobson 2011 (ADVANCE)** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-2416.
- Jacobson 2011a** Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AJ, Adda N, Bengtsson L, George S, Seepersaud S, Ramchandran R, Sussky K, Kauffman RS, Botfield M. Telaprevir substantially improved svr rates across all IL28B genotypes in the advance trial. *J Hepat* 2011;54(Suppl. 1):S542-3.
- Jacobson 2011b** Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej NH, Muir AJ, Adda N, Seepersaud S, Ramchandran R, Sussky K, Bengtsson L, George S, Kauffman RS, Botfield M. Telaprevir-based regimens substantially improved svr rates across all IL28B genotypes in the advance trial. *Gastroenterology* 2011;140(5 Suppl. 1):S145.
- Juszczyk 2005** Juszczyk J, Baka-Cwierz B, Beniowski M, i wsp. Pegylated interferon-alfa 2a with ribavirin in chronic viral hepatitis C (final report). *Przegl Epidemiol.* 2005;59(3):651-60.
- Juszczyk 2011** Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątro-

- by. W: Szczeklik A (red.) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 984-1061.
- Kumada 2011** Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2011.
- Kwo 2010 (SPRINT-1)** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716.
- Łapiński 2009** Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna zakażeń genotypem 4 w regionie północno-wschodniej Polski. *Przeegl Epidemiol* 2009;63:501-504.
- Mach 2012** Mach T, Cieśla A, Sanak M, Głowacki M, Warunek W, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. The importance of IL28B polymorphism in response to pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis caused by HCV genotype 1b. *Przeegl Gastroenterologiczny* 2012;7(1): 8-42.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):459-468.
- McHutchison 2009 (IDEAL)** McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361(6):580-593.
- McHutchison 2009 (PROVE 1)** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1827-1838.
- McHutchison 2010 (PROVE 3)** McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):1292-1303.
- NFZ 2009** Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009 Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ.
- NFZ Komunikat DGL 15/03/2012** Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r.
- NFZ 29/2011** Zarządzenie Nr 29/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 czerwca 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 55/2011** Zarządzenie Nr 55/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 59/2011** Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

- NFZ 66/2011** Zarządzenie Nr 66/2011/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie uzdrowiskowe.
- NFZ 67/2011** Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- NFZ 68/2011** Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 72/2011** Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 79/2011** Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- NFZ 81/2011** Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 83/2011** Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej.
- NFZ Uchwała 18/2011** Uchwała Nr 18/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2011 r.
- NICE TA200 2010** Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106). NICE technology appraisal guidance 200. September 2010.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. Gastroenterologia Polska 2009, 16 (4): 329-332.
- Poordad 2011 (SPRINT-2)** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N. Engl. J. Med. 2011;364(13):1195-1206
- PPL Telaprewir 2011** Projekt programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez genotyp 1 HCV przy wykorzystaniu substancji czynnej telaprewir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną.”
- PZH 1998** Meldunek roczny 1998 o zachorowaniach na choroby zakaźne, zatruciach i zakażeniach szpitalnych zgłoszonych w 1998 r. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej - Departament Zdrowia Publicznego. 1998.
- PZH Biuletyn 2000** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 1999 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2000.
- PZH Biuletyn 2001** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2000 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -

- Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2001.
- PZH Biuletyn 2002** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2001 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2002.
- PZH Biuletyn 2003** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2002 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny i Oświaty Zdrowotnej. Warszawa, 2003.
- PZH Biuletyn 2004** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2003 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny. Warszawa, 2004.
- PZH Biuletyn 2005** Czarkowski MP, Cielebąk E, Stępień E, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2004 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny. Warszawa, 2005.
- PZH Biuletyn 2006** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2005 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny. Warszawa, 2006.
- PZH Biuletyn 2007** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2006 roku. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy -
Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwi-
demiczny. Warszawa, 2007.
- PZH Biuletyn 2008** Czarkowski MP, Cielebąk E, Dacka P, Kondej B. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2007 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład
Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Prze-
ciwepidemiczny. Warszawa, 2008.
- PZH Biuletyn 2009** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład
Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Prze-
ciwepidemiczny. Warszawa, 2009.
- PZH Biuletyn 2010** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład
Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Prze-
ciwepidemiczny. Warszawa, 2010.
- PZH Biuletyn 2011** Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w
Polsce w 2010 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład
Higieny, Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Za-
pobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych w Łodzi. Warszawa,
2011.
- PZH Definicje 2011** Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologiczne-
go (63 definicje). Zakład Epidemiologii NIZP-PZH, Wersja robocza (1h) styczeń,
2011.
- PZH 2012** Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia
2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. Liczba zachorowań i zapadalność

na 100 tys. ludności. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH, Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi GIS. 2012.

- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-115.
- Sherman 2011 (ILLUMINATE)** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11):1014-1024.
- Simon 2005** Simon K, Szymczak A. Wirusologia molekularna a leczenie przewlekłych zapaleń wątroby typu C. *Przegl Epidemiol* 2005;59:503-510.
- Simon 2011** Simon K, Pazgan-Simon M. Terapia zakażenia HCV: zindywidualizowane podejście do leczenia. *Przegl Epidemiol* 2011;65(1):21-5.
- Stępień 2011** Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy? *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 15-20.
- Strader 2004** Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71.
- WHO 2012** New DDDs. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/ (data dostępu 2.10.2012).
- Yenice 2006** Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(2):94-98.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Częstość występowania genotypu 1 HCV – przegląd polskich badań

Tabela 38. Odsetki chorych zakażonych genotypem 1 wirusa HCV w Polsce.

Badanie	Populacja badania i zasięg geograficzny	N	Genotyp HCV 1	
Brojer 2008	Dawcy krwi – anty-HCV (+) (badanie ogólnopolskie)	1995 r.	44**	88,6%
		1996 r.	25	92%
		lata: 1997-99	78	87,1%*
		lata: 2000-03	70	80%*
		2007 r.	74	75,4%*
Brojer 2004	Dawcy krwi (badanie ogólnopolskie)	anty-HCV (-), HCV RNA (+)	50	22 (44%)*
		anty-HCV (+)	70	56 (80%)*
		Przewlekłe WZW C	170	150 (88%)*
Chlabicz 2008	Chorzy kwalifikowani do terapii przeciwwirusowej z powodu zakażenia HCV (Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Białymstoku)	179	103 (57,5%)	
Łapiński 2009	Chorzy kwalifikowani do terapii przeciwwirusowej z powodu zakażenia HCV (Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Białymstoku)	673	452 (67%)	
Juszczak 2005	Chorzy z przewlekłym WZW C leczeni peg-IFN-α2a +RBW prze okres 48 tyg. (badanie ogólnopolskie)	466	407 (87,3%)	
Chlabicz 2011	Chorzy na przewlekłe WZW C oraz pacjenci Monaru ze stwierdzonym zakażeniem HCV (z terenów województwa Podlaskiego)	290	146 (50,3%)	

* – łącznie genotypy 1a, 1b oraz mieszane: 1b + 3a, 4a lub 4;

** – 10 dawców i 34 chorych na WZW C

4.2 Spis tabel

[Redacted Table of Contents]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

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