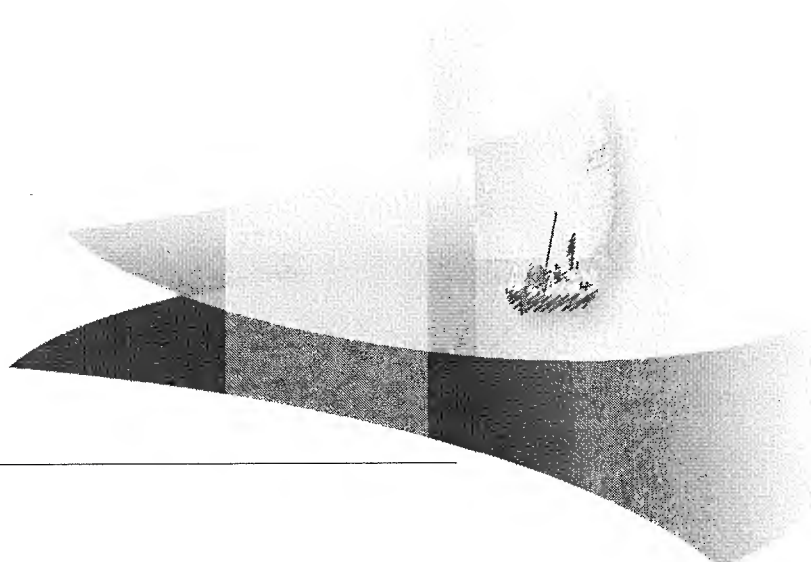




ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**ENTEKAWIR (BARACLUDE®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO
ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM
OZNACZENIEM ANTYGENU „E”**

Wersja 1.0



[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Projekt zakończono: 11 marca 2013 roku

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE]

metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

[REDAKTOWANE]

metodyka, analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej, opracowanie tekstu analizy

[REDAKTOWANE]

metodyka, analiza danych

[REDAKTOWANE]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Zgodnie z procedurami firmy [REDAKTOWANE] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny.....	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniania.....	13
1.5. Założenia analizy	14
2. Metodyka i dane źródłowe	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.....	17
2.2. Forma analizy	18
2.3. Perspektywa analizy.....	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Populacja docelowa	19
2.6. Interwencje uwzględnione w analizie	21
2.7. Terapie stosowane w scenariuszu aktualnym	22
2.8. Prognozowane rozpowszechnienie entekawiru w populacji docelowej	23
2.9. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego.....	24
2.10. Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie AN z podziałem na linie leczenia.....	24
2.11. Pomiar kosztów.....	25
2.12. Analiza wrażliwości	31
3. Wyniki analizy wpływu na budżet	33
3.1. Populacja docelowa	33
3.2. Wydatki płatnika.....	35
3.3. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	38
4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	40
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	40
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	40
5. Podsumowanie	42
6. Wnioski	44
7. Dyskusja	45

8. Ograniczenia	47
9. Bibliografia	49
10. Spis elementów.....	52
10.1. Spis tabel	52
10.2. Spis wykresów	53
10.3. Spis rysunków.....	53
11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania ministerstwa zdrowia	54
12. Aneks.....	56
12.1. Analiza wrażliwości	56
12.2. Populacja docelowa	59
12.3. Epidemiologia WZW B.....	78

INDEKS SKRÓTÓW

ADV	Adefowir (<i>Adefovir</i>)
AN	Analogi nukleotydów/nukleozydów (<i>Nucleotide analogues</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
ETV	Entekawir (<i>Entecavir</i>)
HBeAg	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBs Antigen</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HBV DNA	Materiał genetyczny wirusa HBV
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
LAM	Lamiwudyna (<i>Lamivudine</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
RDD	Rzeczywista dawka dobową (<i>Real Daily Dose</i>)

TDF	Tenofowir (<i>Tenofovir</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (<i>Hepatitis B</i>)

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych entekawiru (Baraclude®) w ramach programu lekowego u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na fakt, iż ponoszone wydatki są takie same bez względu na przyjętą perspektywę, w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż entekawir będzie finansowany w populacji docelowej począwszy od 1 stycznia 2014 roku.

W analizie populację docelową dla entekawiru stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN). Definicja ta jest zbieżna z definicją populacji docelowej pacjentów leczonych obecnie lamiwudyną w ramach programu leczenia przewlekłego WZW B w Polsce.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego, obejmujących okres od początku 2007 roku do końca listopada 2012, wyników badania dzienniczkowego „HBV Monitor 2011 Q1”, zrealizowanego przez firmę Synovate na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, charakterystyk początkowych pacjentów z przewlekłym WZW B odnalezionych w badaniach przeprowadzonych w warunkach polskich oraz wyników badania randomizowanego Marcellin 2004 (odnośnie skuteczności terapii interferonami).

W scenariuszu aktualnym analizy założono, zgodnie z obowiązującym programem lekowym „Leczenie przewlekłego WZW typu B”, że w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów wszyscy pacjenci stosują lamiwudynę, natomiast w scenariuszu prognozowanym założono, że lekiem rozpoczynającym terapię I linii AN będzie entekawir. W II oraz III linii leczenia w obu scenariuszach stosowane będą odpowiednio: inny analog nukleotydów/nukleozydów oraz terapia skojarzona AN. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą włączani do programu równomiernie w 3-miesięcznych cyklach. Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne linie leczenia przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Również na tej podstawie ustalono dane odnośnie odsetków pacjentów z poszczególnymi powikłaniami przewlekłego WZW B uwzględnionymi w obliczeniach: marskością wątroby (z podziałem na postać wyrównaną i niewyrównaną), rakiem wątrobowokomórkowym oraz przeszczepem wątroby/stanem po przeszczepie wątroby. W obliczeniach uwzględniono również śmiertelność pacjentów z populacji docelowej.

W analizie uwzględniono wydatki związane z zakupem leków, monitorowaniem terapii oraz leczeniem powikłań przewlekłego WZW B. Na podstawie obowiązującego wykazu leków refundowanych wyznaczono miesięczne

koszty terapii poszczególnymi lekami z grupy AN oraz oszacowano miesięczne koszty stosowania AN w terapii II i III linii. Miesięczne koszty monitorowania terapii wyznaczono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Koszty leczenia powikłań przyjęto analogicznie, jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) lub na podstawie założeń w niej przyjętych (okres po przeszczepie wątroby).

W analizie oszacowano liczebność populacji docelowej, przedstawiono łączne wydatki płatnika w przypadku finansowania entekawiru w populacji docelowej (scenariusz prognozowany) oraz w przypadku brak jego finansowania (scenariusz aktualny). Finalnie wyznaczono wydatki inkrementalne płatnika, czyli różnicę między wydatkami w scenariuszu prognozowanym oraz scenariuszem aktualnym.

W ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ zmienności parametrów populacyjnych, kosztowych, efektywności terapii oraz ich rozpowszechnienia w scenariuszu prognozowanym na wyniki.

Wyniki

Populacja

Prognozowana całkowita liczba pacjentów z populacji docelowej (tj. HBeAg(-)), którzy rozpoczną leczenie AN wyniesie [REDACTED] w roku 2014 i wzrośnie do [REDACTED] w roku 2015.

W scenariuszu aktualnym liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących AN w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 517 osób i wzrośnie na koniec roku 2015 do 681 osób. Całkowita liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących leczenie na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1193 osób na koniec roku 2015. Żaden z pacjentów nie rozpoczyna I linii leczenia od ETV.

W scenariuszu prognozowanym liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących AN w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 577 osób i wzrośnie w roku 2015 do 779 osób, z czego wszyscy pacjenci stosować będą ETV. Całkowita liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących leczenie na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1122 osób na koniec roku 2015, z czego wszyscy pacjenci rozpoczęli I linię leczenia od ETV.

Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu wydatki płatnika związane z refundacją AN w populacji docelowej pacjentów wynosić będą od [REDACTED] w roku 2014 do [REDACTED] w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia wyniosą w populacji docelowej [REDACTED] w roku 2014 oraz [REDACTED] w roku 2015. Płatnik nie będzie ponosić wydatków na ETV stosowany w I linii leczenia AN w populacji pacjentów HbeAg(-). Całkowite wydatki płatnika w roku 2014 w populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] i wzrosną do około [REDACTED] w roku 2015.

Scenariusz prognozowany

W przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w populacji docelowej, wydatki płatnika związane z refundacją AN w populacji docelowej wynosić będą [REDACTED] w roku 2014 oraz [REDACTED] w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] w

roku 2014 oraz ██████████ w roku 2015. Wydatki płatnika na ETV stosowany w I linii leczenia w populacji docelowej wyniosą ██████████ w roku 2014 i wzrosną do ██████████ w roku 2015. Całkowite wydatki płatnika w populacji docelowej w roku 2014 wyniosą ██████████ i wzrosną do ██████████ w roku 2015.

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru w populacji docelowej ze środków publicznych w ramach programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika.

Wydatki płatnika związane z refundacją AN wzrosną o około ██████████ w roku 2014 oraz o około ██████████ w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia wzrosną o ██████████ w roku 2014 oraz o ██████████ w roku 2015. Wydatki płatnika związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia wzrosną o ██████████ w roku 2014 oraz ██████████ w roku 2015. Łączne wydatki związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia w trakcie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wzrosną o ██████████. Całkowite wydatki płatnika w populacji docelowej wzrosną o ██████████ w roku 2014 oraz o ██████████ w roku 2015.

Analiza wrażliwości

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności (wariant A1) ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu prognozowanym od około 31% do około 33% w kolejnych latach analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z rejestru kolejek NFZ (wariant A2) ma miejsce spadek wydatków ponoszonych przez płatnika od około 36% do około 37% w kolejnych latach analizy. Wpływ obu wariantów analizy wrażliwości na wydatki inkrementalne jest zbliżony jak do wpływu na wydatki całkowite.

Warianty te są jednocześnie maksymalnym oraz minimalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika.

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu entekawiru w populacji docelowej pacjentów z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-) dotychczas nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów spowoduje wzrost wydatków płatnika. Wzrost ten wynosi ██████████ w horyzoncie czasowym analizy (dwa lata od momentu rozpoczęcia finansowania, czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej).

Przyczyną wzrostu w wydatkach płatnika w przypadku rozpoczęcia refundacji entekawiru jest wyższy koszt terapii tym AN, niż ma to miejsce w przypadku lamiwudyny. Jednocześnie warto zaznaczyć, że częściowo wzrost wydatków na I linię AN jest rekompensowany przez spadek wydatków na kolejne linie terapii od pierwszego roku oraz spadek wydatków związanych z leczeniem powikłań od drugiego roku od rozpoczęcia refundacji entekawiru.

Wzrost w całkowitych wydatkach płatnika na leczenie przewlekłego WZW B wydaje się być niewielki, biorąc pod uwagę wysokość całkowitego budżetu przeznaczanego na refundację leków w ramach programów lekowych. Przy podejmowaniu decyzji warto także wziąć pod uwagę obecne stanowiska ekspertów w zakresie standardów postępowania oraz fakt, iż w chwili obecnej jedyną możliwą terapią dla pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN jest lamiwudyna.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru (Baraclude®) w ramach programu lekowego u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN).

1.2. Problem zdrowotny

WZW B to choroba zakaźna wywoływana przez wirusa HBV. W zależności od czasu trwania infekcji można wyróżnić ostre WZW B, gdy stan zapalny tj. obecność antygenu HBs w surowicy utrzymuje się do 6 miesięcy oraz przewlekłe WZW B, gdy okres zapalny trwa dłużej niż 6 miesięcy. [1, 2] Ponadto kryteria rozpoznania przewlekłego WZW B obejmują:

- u pacjentów HBeAg(+) poziom replikacji wirusa HBV DNA większy niż 20 000 IU/ml,
- u pacjentów HBeAg(-) poziom HBV DNA w granicach >2000–20 000 IU/ml,
- stale lub okresowo podwyższona aktywność aminotransferaz (ALT i AST),
- obecne, potwierdzone biopsją wątroby przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne. [3, 4]

HBeAg/anty-HBe to markery serologiczne wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny, który pojawia się w okresie 3–6 tygodni od zakażenia. Obecność HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, wskazującej na ostrą, aktywną infekcję oraz wysoką zakaźność. Eliminacja antygenu HBe i pojawienie się przeciwciał HBe wskazuje na zahamowanie procesu replikacji i stanowi pozytywny czynnik prognostyczny. Niemniej jednak wartość prognostyczna samego zaniku HBeAg z/lub bez serokonwersji HBe jako markera jest ograniczona z uwagi na fakt, że nie zawsze wskazuje on na ustąpienie choroby. U niektórych chorych leczonych, u których decyzje o zakończeniu terapii podjęto na podstawie zaniku HBeAg może dojść do wznowy choroby, podczas której nie zawsze stwierdza się obecność tego antygenu (populacja HBeAg(-)). [5, 6]

Bezpośrednim celem leczenia przewlekłego WZW B jest spowolnienie, zahamowanie lub cofnięcie się zmian zapalnych oraz włóknienia, które prowadzi do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego (HCC), a także przedłużenie i poprawienie jakości życia. [3] Dodatkowo celem terapii u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej, natomiast u osób chorych z marskością niewyrównaną – wydłużenie czasu życia. [3]

Cele szczegółowe (pośrednie) zależą od stopnia zaawansowania choroby i zalicza się do nich:

- supresję HBV DNA (< 2000 IU/ml, preferowany PCR niewykrywalny <50 IU/ml),
- normalizację aktywności aminotransferaz,
- zanik HBeAg i serokonwersję do anti-HBe,
- zanik HBsAg i serokonwersję do anti-HBs. [3]

Przewlekłe WZW B może prowadzić do wystąpienia marskości wątroby, niewyrównanej czynności wątroby oraz HCC. Patogeneza rozwoju powikłań związanych z uszkodzeniem wątroby jest procesem złożonym. Czynnikiem rozpoczynającym wspomniany proces jest replikacja wirusowego HBV DNA w komórkach osoby zakażonej, która stanowi podłoże do rozwoju stanu zapalnego. Brak zahamowania tego procesu może skutkować powstawaniem blizn i zwłóknieniem narządu, zakończonym rozwojem marskości wątroby i niewydolnością funkcji wątroby oraz niekontrolowaną regeneracją komórek wątroby, które wykazują potencjał w kierunku HCC. [7] Szacuje się, że ogólne ryzyko wystąpienia poważnych powikłań (marskości, niewydolności wątroby i HCC) u pacjentów z przewlekłym WZW B wynosi około 15–40%. [1]

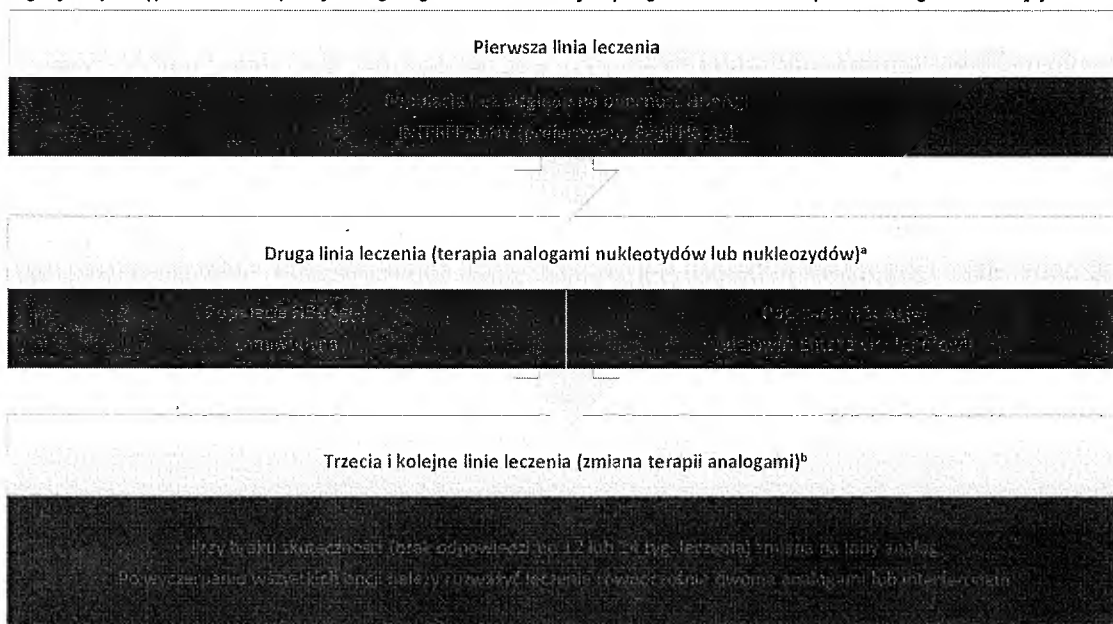
1.3. Stan aktualny

Leczenie przewlekłego WZW B w Polsce finansowane jest obecnie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” [8]. Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapię z wyboru stanowią interferony. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do interferonów, terapię kolejnego rzutu stanowią analogi nukleotydów/nukleozydów. U pacjentów HBeAg(+) leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów rozpoczyna się od entekawiru, adefowiru lub tenofowiru, natomiast pacjentom HBeAg(-) podawana jest w pierwszej kolejności lamiwudyna, której stosowanie w tym wskazaniu posiada status „off label”¹. Jeżeli u pacjenta HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny, dopiero wówczas możliwe jest zastosowanie jednego z pozostałych analogów nukleotydów/nukleozydów (entekawir, adefowir lub tenofowir). Maksymalny czas trwania terapii interferonami wynosi 48 tygodni. Pacjenta należy wyłączyć z terapii interferonem, jeżeli po 12 tygodniach leczenia spadek poziomu wirerii HBV DNA był nie większy niż 1 log₁₀ lub jeśli wystąpiła nietolerancja albo nadwrażliwość na lek.

Algorytm postępowania z pacjentem zgodnie z zapisami programu lekowego przedstawiono na poniższym schemacie.

¹Zgodnie z zapisem ChPL lamiwudynę należy stosować wyłącznie, gdy inne AN nie są dostępne

Rysunek 1.
Algorytm postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnym programem leczenia przewlekłego WZW B [8]



a) nazywana dalej pierwszą linią leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów
b) nazywana dalej drugą i kolejną linią leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów

Jak wynika z zapisów programu lekowego, w chwili obecnej w grupie pacjentów z populacji docelowej terapia entekawirem nie jest możliwa, wszyscy pacjenci otrzymują leczenie lamiwudyną. Zgodnie z odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego [9] przeciwwskazaniami do stosowania lamiwudyny jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wydaje się zatem, iż entekawir może być stosowany jedynie u niewielkiej grupy pacjentów, u których występują wspomniane przeciwwskazania do stosowania lamiwudyny. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, u którego dochodzi do występowania takich przeciwwskazań.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej w I linii AN wynoszą około 4,58 mln zł rocznie. Oszacowanie aktualnych wydatków przeprowadzono przy założeniu, że w populacji docelowej wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW B stosują w I linii AN lamiwudynę. Przyjęcie takiego założenia implikuje, iż obecnie płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z finansowaniem entekawiru w pierwszej linii leczenia AN w populacji docelowej niniejszej analizy. Przy szacowaniu kosztów uwzględniono dane raportowane na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby sprzedanych opakowań, kwoty refundacji lamiwudyny w okresie od lipca do października 2012 roku oraz dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego. Dane raportowane przez NFZ dotyczą jedynie okresu 4 miesięcy, z kolei dane sprzedażowe obejmują okres 11 miesięcy roku 2012. Roczna sprzedaż liczby opakowań wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych. Roczne wydatki płatnika publicznego wykorzystując dodatkowo dane prezentowane przez NFZ.

Tabela 1.
Liczba sprzedanych opakowań lamiwudyny w populacji docelowej oraz wartość refundacji w roku 2012

	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Uwagi
Dane NFZ	5 638,15	1 371 080 zł	od lipca do października
Dane sprzedażowe	18 836,73 ^a	-	rocznie

a) przeskalowane na podstawie danych za okres styczeń-listopad 2012

Tabela 2.
Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej – stan na rok 2012

Parametr	2012
Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (I linia AN)	██████████
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na entekawir	██████████

W tabeli uwzględniono wyłącznie wydatki związane z finansowaniem I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami (rozdz. 12.2), łączna liczba pacjentów z populacji docelowej, którzy w roku 2012 byli leczeni lamiwudyną po raz pierwszy (jedyny lek stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej) wyniosła 678 i są to pacjenci z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-), u których leczenie interferonami nie powiodło się/nie mogło być zastosowane. Jak napisano poprzednio, w populacji docelowej entekawir nie jest obecnie stosowany (w I linii leczenia AN).

Na podstawie dostępnych danych oszacowano łączną liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych entekawirem. Jak wynika z danych sprzedażowych, w roku 2012 zużyto razem ponad 17 tys. opakowań leku, co przekłada się na łączną liczbę 1 407 pacjentolat terapii w roku 2012 (zasady wyznaczenia liczby pacjentolat znajdują się w rozdz. 12.2.2.1). Nie jest znany średni czas trwania leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B w programie lekowym. Jednocześnie, zgodnie z treścią programu lekowego czas ten w zależności od uzyskanego efektu klinicznego wynosi od co najmniej 12 tygodni do ponad 1 roku. Przyjęto zatem iż łączna liczba pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych entekawirem jest równa liczbie pacjentolat.

Tabela 3.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych entekawirem w roku 2012

Łączna liczba pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych entekawirem	2012
Razem	██████████
Entekawir, tabl. 1 mg	██████████
Entekawir, tabl. 0,5 mg	██████████

1.4. Interwencja oceniania

Entekawir (kod ATC: J05AF10) należy do grupy nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. W dniu 26 czerwca 2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie całej Unii Europejskiej) na dopuszczenie entekawiru do obrotu pod nazwą

handlową Baraclude®. Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których stwierdzono wyrównaną czynność wątroby, trwale podwyższony poziom ALT, czynną replikację wirusa oraz w obrazie histologicznym czynny stan zapalny i/lub zwłóknienie wątroby. Preparat podawany jest doustnie w dawce 0,5 mg/dobę u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i bez wcześniejszej terapii AN lub w dawce 1 mg/dobę u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i z brakiem odpowiedzi na terapię lamiwudyną (stwierdzona obecność wirerii lub mutacja warunkująca oporność na lamiwudynę) oraz u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. [10] Szczegółową charakterystykę entekawiru przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [11].

W Polsce entekawir (w dawce 1 mg oraz w dawce 0,5 mg) finansowany jest ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych w części dotyczącej programów lekowych – program leczenia przewlekłego WZW B. Dawka 0,5 mg stosowana jest raz dziennie u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów, zaś dawka 1 mg stosowana jest raz dziennie u osób uprzednio leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów. Aktualnie zatem entekawir w dawce 0,5 mg nie jest stosowany lub jest stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów niemogących stosować lamiwudyny (zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów HBeAg(-) pierwszym stosowanym analogiem jest lamiwudyna). [8]

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, iż refundacja entekawiru w ramach programu lekowego w populacji docelowej będzie mieć miejsce od 1 stycznia 2014 roku. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będzie ponosić w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które płatnik publiczny musiałby ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w tejże populacji (scenariusz prognozowany). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika.

Ze względu na zakładany sposób finansowania entekawiru (program lekowy) wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów są takie same, jak w przypadku przyjęcia perspektywy płatnika publicznego (nie dochodzi do współpłacenia za leki finansowane w ramach programu lekowego). W związku z tym w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

W celu wyznaczenia wartości kluczowego parametru analizy, jakim jest liczebność populacji docelowej, wykorzystano otrzymane od Zamawiającego dane sprzedażowe [12] dotyczące liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków w okresie od początku 2007 roku do końca listopada 2012, wyniki badania dzienniczkowego „HBV Monitor 2011 Q1” [13] przeprowadzonego przez firmę Synovate na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów z przewlekłym WZW B z polskich badań [14, 15] odnalezionych w ramach przeszukania bazy MEDLINE oraz wyniki badania randomizowanego Marcellin 2004 [16].

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej wyznaczono w pierwszym kroku liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy rozpoczynają leczenie w programie lekowym. Zgodnie z treścią programu lekowego są to pacjenci rozpoczynający terapię interferonami. Oszacowań dokonano na podstawie danych sprzedażowych oraz wyników badania HBV Monitor na lata 2008–2010. W kolejnym kroku, metodą regresji liniowej, wyznaczono liczbę pacjentów, którzy rozpoczną leczenie w kolejnych latach. Następnie na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów w polskich badaniach wyznaczono odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN. W ostatnim kroku na podstawie dostępnych danych wyznaczono odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami. Zgodnie z definicją populacji docelowej oraz ścieżką terapeutyczną wyznaczoną w programie leczenia przewlekłego WZW B, pacjenci ci stanowią populację docelową niniejszej analizy.

W scenariuszu aktualnym założono, że w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN wszyscy pacjenci HBeAg(-) rozpoczynają leczenie lamiwudyną. Założenie to jest zgodne z obecnie obowiązującym programem lekowym „Leczenie przewlekłego WZW B” w populacji pacjentów z HBeAg(-) [8]. W kolejnych liniach pacjenci stosować będą inne analogi nukleotydów/nukleozydów (entekawir, adefowir, tenofowir w II linii leczenia AN) lub kombinację tych leków (III linia leczenia AN).

W scenariuszu prognozowanym przeprowadzono obliczenia przy założeniu, iż w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN wszyscy pacjenci stosować będą entekawir. W kolejnych liniach leczenia przyjęte założenia są identyczne, jak w scenariuszu aktualnym.

W analizie założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą włączani do rozpoczęcia leczenia AN w ramach programu lekowego równomiernie w 3-miesięcznych cyklach. Rozkład pacjentów pomiędzy kolejnymi liniami leczenia przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej [17]. Dodatkowo, zgodnie z metodyką tejże analizy, dopuszczono przejście pacjentów w stan remisji, brak leczenia w przypadku wyczerpania wszystkich opcji terapeutycznych lub zgon. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej wyznaczono także odsetek pacjentów z następującymi powikłaniami przewlekłego WZW B: wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC), rak wątrobowokomórkowy (HCC).

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (ETV, LAM, ADV, TDF),
- diagnostyka i monitorowania terapii,

- leczenie powikłań przewlekłego WZW B.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla entekawiru. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej (pacjenci z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczeni AN).
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata, począwszy od 1 stycznia 2014 roku.
3. Przyjęto założenia dotyczące rozpowszechnienia schematów terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą analogów nukleotydów/nukleozydów w scenariuszu aktualnym oraz prognozowanym.
4. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej wyznaczono rozkład pacjentów w I oraz następnych liniach leczenia AN w kolejnych kwartałach horyzontu czasowego (terapia II oraz III linii).
5. Oszacowano miesięczne koszty leczenia pacjentów w kolejnych liniach leczenia oraz, na podstawie analizy ekonomicznej, wyznaczono roczne koszty leczenia powikłań (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) oraz ich następstw (przeszczep wątroby).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika (oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w populacji docelowej w latach 2014–2015 dla scenariusza aktualnego, czyli w przypadku braku finansowania entekawiru ze środków publicznych w populacji docelowej.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2014–2015 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu entekawiru ze środków publicznych w populacji docelowej.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym, a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (w analizie wrażliwości rozważono 5 zmiennych, co oznacza rozważenie 5 wariantów oznaczonych kolejno literami od A do E). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania interwencji porównywanych w analizie (program lekowy), wyniki są takie same niezależnie od uwzględnionej perspektywy. Z tego względu w dalszej części analizy przedstawiono wyniki bez rozróżnienia, której perspektywy one dotyczą.

W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B uwzględnionych w analizie. Uwzględnienie (prawdopodobnie niewielkiego) kosztu współpłacenia pacjentów w przypadku leczenia powikłań choroby (a zatem zwiększenie kosztów leczenia powikłań), ze względu na osiągnięte wyniki zdrowotne entekawiru (w I linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM; dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF) prowadziłoby do ewentualnego zwiększenia różnic pomiędzy entekawirem i pozostałymi interwencjami na korzyść entekawiru. Z tego względu brak uwzględnienia współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań jest założeniem konserwatywnym.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [18].

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że entekawir będzie finansowany w ramach programu lekowego w populacji docelowej począwszy od 1 stycznia 2014 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z wytycznymi AOTM [18] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [19], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zdefiniowano jako pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Tak zdefiniowana populacja docelowa dla entekawiru jest zgodna z definicją populacji pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) leczonych obecnie lamiwudyną w ramach obowiązującego programu lekowego. Zgodnie z zapisami tego programu, lamiwudyna jest jedynym lekiem stosowanym obecnie w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów, w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do leczenia interferonami u pacjentów HBeAg(-).

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach, wyznaczono liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy rozpoczynają bądź leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów w latach 2014–2015, zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym analizy. Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego obejmujące okres od początku roku 2007 do końca listopada 2012 [12], wyniki badania dzienniczkowego „HBV Monitor 2011 Q1” [13] przeprowadzonego przez firmę Synovate na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, wyniki dwóch badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce [14, 15], w których przedstawiono charakterystyki początkowe pacjentów (odsetek HBeAg(-) u pacjentów dotychczas nieleczonych AN) oraz wyniki badania randomizowanego Marcellin 2004 [16], w którym oceniono skuteczność stosowania interferonów u pacjentów z przewlekłym WZW B.

Dane sprzedażowe porównano z danymi dostępnymi na stronie internetowej NFZ dotyczącymi wielkości sprzedaży leków w Polsce. Ze względu na sposób raportowania danych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ, w celu odpowiedniego ich porównania z danymi sprzedażowymi przeprowadzono stosowne obliczenia. Porównanie danych wykazało znaczne różnice w sprzedaży interferonów (dla pozostałych leków przeciwwirusowych dane są zbieżne). Nie odnaleziono źródła rozbieżności w raportowanych danych. Ewentualną przyczyną tych różnic może być import/eksport docelowy leków lub dostarczenie dawek charytatywnych przez różne organizacje. Ze względu na rozbieżności dotyczące wielkości sprzedaży interferonów, połączone dodatkowo z trudnościami w wyznaczeniu wielkości sprzedaży interferonów w przewlekłym WZW B (leki te stosowane są również w innych wskazaniach: leczenie przewlekłego WZW C, leczenie nowotworów), danych dotyczących sprzedaży interferonów nie uwzględniono w obliczeniach analizy. W celu przeprowadzenia obliczeń skorzystano z danych dotyczących sprzedaży AN. Wykorzystano dane otrzymane od Zamawiającego ze względu na ograniczenia związane z zastosowaniem danych NFZ (rozdz. 12.2.2.1), jak również dłuższy okres raportowania pozwalający na przeprowadzenie dokładniejszych prognoz, niż miałyby to miejsce w przypadku danych NFZ. Szczegółowe porównanie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego i danych raportowanych przez NFZ przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.2.2.1).

Zgodnie ze ścieżką terapeutyczną postępowania z pacjentem z przewlekłym WZW B w Polsce przed 11 kwietnia 2011, roku wszyscy pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od lamiwudyny. Zgodnie z aktualną ścieżką terapeutyczną postępowania z pacjentem z przewlekłym WZW B w Polsce (rozdz. 1.3) wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie od interferonów. Dopiero po niepowodzeniu tego rodzaju terapii u pacjenta wdrażane jest leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów. W przypadku pacjentów z HBeAg(-) leczenie pierwszej linii AN rozpoczyna się od lamiwudyny.

Na podstawie danych sprzedażowych oraz wyników badania ankietowego opisującego stan na rynku leków przed opisanymi wyżej zmianami w programie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z powodu przewlekłego WZW B w latach 2008–2010. Zaobserwowano liniowy trend dla liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach. Na tej podstawie metodą regresji liniowej oszacowano liczbę pacjentów w kolejnych latach, aż do roku 2015. W obliczeniach analizy założono, zgodnie z aktualnymi zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B [8], że wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie od terapii interferonami.

Zarówno dane sprzedażowe, jak i wyniki badania „HBV Monitor 2011 Q1” [13], dotyczą pacjentów z przewlekłym WZW B bez wyszczególnienia populacji pacjentów z HBeAg(-). Z tego względu w kolejnym kroku, na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów odnalezionych w badaniach przeprowadzonych w warunkach polskich, wyznaczono odsetek pacjentów z HBeAg(-) w Polsce.

W dalszym etapie obliczeń wyznaczono liczbę pacjentów spośród populacji oszacowanej w poprzednich krokach, u których terapia interferonami nie powiodła się. Wyniki badania randomizowanego Marcellin 2004 [16] wskazują, iż odsetek pacjentów, u którego terapia interferonami jest skuteczna, wynosi 19%. W badaniu tym powodzenie terapii zdefiniowano jako spadek poziomu HBV DNA poniżej 400 kopii/ml utrzymujący się po 24 tygodniach od zakończenia terapii interferonem.

W poniższej tabeli przedstawiono ostateczne dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej. Szczegółowy opis źródeł danych wraz ze sposobem przeprowadzenia obliczeń znajduje się w aneksie (rozdz. 12.2).

Tabela 4.
Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło	Prognoza		
			2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B rozpoczynający leczenie interferonami (nieotrzymujący wcześniej AN)	x	Dane sprzedażowe [12], Badanie „HBV Monitor Q1 2011” [13]	■	■	■
Odsetek pacjentów HBeAg(-)	74,46%	Grabarczyk 2010 [14], Kołakowska-Rzadzka 2010 [15]	■	■	■
Niepowodzenie terapii interferonami na koniec roku	81,00%	Marcellin 2004 [16]	■	■	■
Populacja docelowa: rozpoczynający leczenie AN w danym roku	x	-	■	■	■

Sposób szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględnia faktu, iż część pacjentów będzie od razu kwalifikować się do leczenia AN, bez wcześniejszej terapii interferonami, ze względu na istniejące przeciwwskazania do tego typu leczenia. W analizie nie uwzględniono odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, którzy rozpoczynają pierwszą linię leczenia przeciwwirusowego od zastosowania analogów nukleotydów/nukleozydów. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki przeprowadzonych obliczeń. Dodatkowo, w ramach prac nad analizą nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z przewlekłym WZW B, u których zastosowanie interferonów w pierwszej linii leczenia nie jest możliwe z powodu występujących przeciwwskazań na tego typu terapię.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których liczebność populacji pacjentów oszacowano wykorzystując dane o zapadalności na przewlekłe WZW B z rejestrów udostępnianych na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) (wariant A1) [20] oraz z wykorzystaniem danych raportowanych w serwisie „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej” dostępnym na stronach NFZ (wariant A2) [21, 22]. Oba źródła danych pozwalają na oszacowanie liczebności populacji docelowej przy założeniu alternatywnej liczebności pacjentów rozpoczynających terapię interferonami w latach 2013–2014 (przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie przeciwwirusowe). Szczegółowy opis źródeł danych oraz sposób kalkulacji liczebności populacji docelowej dla analizy wrażliwości znajduje się w aneksie (rozdz. 12.2).

Poniżej przedstawiono zestawienie liczebności populacji docelowej zastosowanej w obliczeniach analizy wrażliwości.

Tabela 5.
Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości

Wariant	2014	2015
Analiza podstawowa	■	■
Wariant A1	■	■
Wariant A2	■	■

2.6. Interwencje uwzględnione w analizie

W analizie uwzględniono wydatki związane z terapią przewlekłego WZW B w populacji docelowej analogami nukleozydów/nukleotydów. W pierwszej linii AN stosowana jest lamiwudyna lub entekawir w dawce 0,5 mg dziennie (w zależności od scenariusza analizy).

Poniżej przedstawiono schemat dawkowania dla interwencji uwzględnionych w analizie. Sposób dawkowania porównywanych opcji terapeutycznych opracowano na podstawie danych ze wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków [9, 10, 23, 24].

Tabela 6.
Dawki dobowe AN

Interwencja	Dawka dobową (ChPL)
Entekawir	0,5 mg u pacjentów nieleczonych wcześniej AN
	1 mg u pacjentów z opornością na lamiwudynę
Lamiwudyna	100 mg u pacjentów z przewlekłym WZW B
Adefowir	10 mg
Tenofowir	245 mg

2.7. Terapie stosowane w scenariuszu aktualnym

Zgodnie z zapisami programu lekowego, I linię leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) stanowi lamiwudyna. W związku z tym, w analizie przyjęto, iż wszyscy pacjenci w populacji docelowej rozpoczynający leczenie w I linii stosować będą lamiwudynę.

W kolejnej linii leczenia stosuje się jeden z pozostałych analogów nukleotydów/nukleozydów (entekawir w dawce 1 mg, adefowir lub tenofowir) finansowanych w Polsce ze środków publicznych. W analizie BIA nie rozważano udziałów poszczególnych AN w kolejnych liniach leczenia.

Dane dotyczące udziałów poszczególnych leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia AN były dostępne w badaniu dzienniczkowym „HBV Monitor 2011 Q1” [13] (rozdz. 12.2.2.1, Tabela 33). Badanie to zostało przeprowadzone w I kwartale roku 2011, a więc w czasie, gdy program leczenia przewlekłego WZW B w Polsce znacząco różnił się od obowiązującego w tym momencie (zmiana programów leczenia miała miejsce 4 kwietnia 2011 roku). Ponadto po tym czasie podjęto pozytywną decyzję o rozpoczęciu finansowania tenofowiru w leczeniu przewlekłego WZW B (obok entekawiru i adefowiru po niepowodzeniu leczenia lamiwudyną). Jak wynika z danych sprzedażowych dostarczonych od Zamawiającego, decyzja ta spowodowała zmiany w udziale poszczególnych AN w rynku, których kierunek oraz dalszą dynamikę aż do końca roku 2015 trudno przewidzieć.

W związku z brakiem danych pozwalających precyzyjnie wyznaczyć odsetki pacjentów stosujących poszczególne AN w terapii II/III linii w analizie naliczono średnie koszty terapii w poszczególnych liniach. Takie postępowanie nie wpłynie znacząco na wyniki analizy.

Dodatkowym uzasadnieniem nie uwzględnienia udziałów leków w II linii leczenia jest sposób wyznaczenia efektów zdrowotnych w ramach analizy klinicznej [25] i analizy ekonomicznej [17]. W analizie ekonomicznej, w ramach której wyznaczono odsetki pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia WZW B za pomocą AN, zastosowano dane dotyczące efektywności AN u pacjentów z lekoopornością, niezależnie od stosowanego przez nich analogu nukleozydu/nukleotydu. Z tego względu w analizie zastosowano również dane kosztowe niezależne od rodzaju AN stosowanego

w kolejnej linii terapii – szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale dotyczącym sposobu naliczania kosztów (rozdz. 2.11.2).

W dalszym etapie prac, na potrzeby analizy w kolejnych linach leczenia AN (II lub III linia) naliczono średnie koszty leków w zależności od tego, jakim analogiem pacjenci rozpoczynają leczenie WZW B. Szczegółowy opis poczynionych założeń znajduje się w rozdziale 2.11.2.

W analizie założono, że w trzeciej linii leczenia stosowana jest terapia skojarzona dwoma AN. Zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B [8], w przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wiremii HBV DNA, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, w przypadkach uzasadnionych należy rozważyć leczenie równocześnie dwoma analogami nukleozydowymi albo interferonem, przy czym wniosek na taki sposób leczenia powinien być pozytywnie zaopiniowany przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych i zaakceptowany przez konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków stosowanych w I linii leczenia przewlekłego WZW B analogami nukleotydów/nukleozydów w scenariuszu aktualnym.

Tabela 7.
Prognozowane rozpowszechnienie poszczególnych AN w populacji docelowej w kolejnych latach w I linii leczenia w scenariuszu aktualnym

Lek	2014	2015
ETV	0%	0%
LAM	100%	100%
ADV	0%	0%
TDF	0%	0%

2.8. Prognozowane rozpowszechnienie entekawiru w populacji docelowej

W scenariuszu prognozowanym przyjęto założenie, iż w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN terapią z wyboru dla pacjentów z populacji docelowej będzie entekawir. Założenia dotyczące leczenia pacjentów w kolejnych liniach leczenia są analogiczne, jak w scenariuszu aktualnym (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.11.2).

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN, możliwe jest stosowanie wszystkich AN finansowanych w Polsce ze środków publicznych (za wyjątkiem lamiwudyny, stosowanej w I linii leczenia *off label*). Z tego względu w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że w populacji docelowej w analizowanym wskazaniu stosowane są wszystkie AN finansowane aktualnie ze środków publicznych, które mają wskazania do takiego stosowania: entekawir (w dawce 0,5 mg), adefowir i tenofowir. Do celów obliczeniowych przyjęto równe udziały tych leków w terapii I linii u pacjentów z populacji docelowej.

Ponadto warto zaznaczyć, że przyjęte w scenariuszu prognozowanym założenie odpowiada sytuacji, w której zakłada się maksymalne założenie rozpowszechnienia ocenianej technologii w rozważanej populacji. W związku z tym prezentowane wyniki analizy będą pokazywać maksymalny możliwy wzrost wydatków płatnika w związku z rozpoczęciem finansowania nowej technologii (bowiem jest ona droższa niż obecnie stosowana).

Dokładne wartości przyjęte w analizie dotyczące rozpowszechnienia interwencji w scenariuszu prognozowanym u pacjentów rozpoczynających leczenie AN przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Prognozowane rozpowszechnienie poszczególnych AN w populacji docelowej w kolejnych latach w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym

Lek	2014	2015
Analiza podstawowa		
ETV	■	■
LAM	■	■
ADV	■	■
TDF	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B)		
ETV	■	■
LAM	■	■
ADV	■	■
TDF	■	■

2.9. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego

W obliczeniach analizy BIA przyjęto założenie, iż pacjenci z populacji docelowej kwalifikujący się do leczenia AN będą włączani do rozpoczęcia leczenia AN w ramach programu lekowego równomiernie w 3-miesięcznych cyklach, tzn. że co 3 miesiące w danym roku rozpocznie leczenie taka sama liczba pacjentów. Okres ten odpowiada długości cyklu przyjętemu w analizie ekonomicznej [17].

2.10. Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie AN z podziałem na linie leczenia

W analizie BIA po niepowodzeniu stosowania I linii leczenia AN pacjenci przechodzą do kolejnych linii leczenia. Ponadto, zgodnie z analizą ekonomiczną [17] założono, że dany pacjent może przerwać leczenie na skutek wystąpienia remisji lub nie być aktywnie leczony w przypadku wyczerpania się wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Ponadto w analizie uwzględniono śmiertelność pacjentów.

W analizie BIA przez pierwsze 3 miesiące terapii wszyscy pacjenci otrzymują I linię leczenia wybranym AN. Dalszy rozkład pacjentów między liniami leczenia oraz brakiem terapii został przyjęty na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W każdym kolejnym 3-miesięcznym cyklu rozkład pacjentów między liniami leczenia jest różny. Ponadto, zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, na rozkład pacjentów między liniami leczenia, remisją, brakiem terapii oraz na odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon wpływa to, który AN otrzymał pacjent w I linii leczenia.

Szczegółowe wartości dotyczące rozkładu pacjentów w 3-miesięcznych cyklach znajdują się w pliku obliczeniowym niniejszej analizy w zakładce „Dane z modelu”.

Ze względu na niepewność dotyczącą rozkładu pacjentów między poszczególnymi liniami leczenia, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia w wariancie maksymalnym oraz minimalnym (wariant E). W wariantach tych przyjęto taki rozkład pacjentów, dla których oszacowane w analizie ekonomicznej całkowite koszty leczenia pacjentów są odpowiednio największe oraz najmniejsze spośród wszystkich rozważanych scenariuszy analizy ekonomicznej. Pozwoli to na przeanalizowanie wpływu niepewności przyjętych założeń w analizie ekonomicznej dotyczących przebiegu choroby na wyniki analizy BIA.

W ramach analizy ekonomicznej oszacowano również odsetek pacjentów, u których występują możliwe powikłania przewlekłego WZW B w kolejnych 3-miesięcznych przedziałach czasowych terapii. Zgodnie z analizą ekonomiczną, u 7,75% pacjentów rozpoczynających leczenie AN występuje wyrównana marskość wątroby (CC). W każdym kolejnym 3-miesięcznym cyklu istnieje możliwość wystąpienia CC, jak i progresja do niewyrównanej marskości wątroby (DC), raka wątrobowokomórkowego (HCC), a także dopuszcza się przeprowadzenie u pacjenta przeszczepu wątroby oraz przejścia w stan po przeszczepie wątroby. Podobnie, jak w przypadku przechodzenia pacjentów między kolejnymi liniami leczenia, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań jest zależne od tego, który AN otrzymał pacjent w I linii leczenia.

Szczegółowe wartości dotyczące odsetka pacjentów z danymi powikłaniami w kolejnych 3-miesięcznych cyklach przedstawiono w pliku obliczeniowy analizy BIA w zakładce „Dane z modelu”.

2.11. Pomiar kosztów

2.11.1. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty terapii analogami nukleotydów/nukleozydów oraz leczenia powikłań związanych z przewlekłym WZW B. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego i wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedycznych i kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTM [18] wszystkie

kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej.

Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i ich następstw (przeszczep wątroby).

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [17]. Poniżej przedstawiono wartości danych kosztowych uwzględnionych w analizie wraz z założeniami dotyczącymi kosztów kolejnych linii leczenia AN przyjętymi w analizie wpływu na budżet.

2.11.2. Leki

Koszty leków uwzględnionych w analizie BIA zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych [8]. Proponowana przez Producenta cena zbytu netto dla entekawiru 0,5 mg (1550 zł/opakowanie) jest zgodna z ceną z wykazu leków refundowanych.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące kosztów leków uwzględnione w analizie.

Tabela 9.
Ceny jednostkowe opakowań leków

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności
Adefowir dipivoxilum	Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990 009596	1051.1, analogi nuklezydowe/nukleotydo e inne niż lamiwudyna - adefowir	1814,40	1923,26	1923,26	bezpłatne
Entekawirum	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990 619177	1051.2, analogi nuklezydowe/nukleotydo e inne niż lamiwudyna - entekawir	1674,00	1774,44	887,22	bezpłatne
Entekawirum	Baraclude, tabl., 1 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990 619191	1051.2, analogi nuklezydowe/nukleotydo e inne niż lamiwudyna - entekawir	1674,00	1774,44	1774,44	bezpłatne
Lamivudinum	ZEFFIX, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990 479610	1067.0, Lamivudinum	225,70	239,24	239,24	bezpłatne
Tenofowiri disoproxilum fumaratum	Viread, tabl. powl., 245 mg	30 tabl.	5909990 009589	1051.0, analogi nuklezydowe/nukleotydo e inne niż lamiwudyna	1591,92	1687,44	1687,44	bezpłatne

UCZ – urzędowa cena zbytu;
CHB – cena hurtowa brutto

Na uwagę zasługuje fakt, iż w aktualnym wykazie leków refundowanych entekawir w dawce 0,5 mg oraz entekawir w dawce 1 mg należą do wspólnej grupy limitowej. Limit finansowania wyznaczony jest

na podstawie wyceny dawki 1 mg. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B [8], entekawir w dawce 0,5 mg wskazany jest u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydów, zaś entekawir w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów uprzednio leczonych analogami nukleozydów/nukleotydów, przy czym wskazania rejestracyjne [10] precyzują dodatkowo, że dawka entekawiru 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ze względu na wskazania do stosowania, dawka 1 mg i dawka 0,5 mg entekawiru nie powinny posiadać tego samego limitu finansowania, gdyż obie stosowane są jako dawkiienne u różnych pacjentów. Różne koszty dawkiiennej leków dla pacjentów w różnym stadium choroby nie wydają się być więc uzasadnione. Ponadto, zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia wydawaną podmiotowi odpowiedzialnemu lek stosowany w ramach programu lekowego powinien być wydawany bezpłatnie przy zerowej odpłatności pacjentów. Podstawa limitu w danej grupie limitowej jest zmienna i w przypadku programów lekowych wyznaczana na podstawie najwyższej spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy.

Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie BIA przyjęto, że cena jednostkowa opakowania entekawiru zawierającego 30 tabletek jest niezależna od zawartości substancji czynnej i wynosi 1774,44 zł. Oznacza to, że wysokość podstawy limitu dla opakowania entekawiru zawierającego 30 dawek dziennych leku (wielkości 1 mg lub 0,5 mg) wynosi 1774,44 zł i jest równa cenie jednostkowej opakowania, niezależnie od wielkości dawkiiennej leku.

Na potrzeby analizy BIA wyznaczono średni miesięczny koszt terapii poszczególnymi analogami nukleotydów/nukleozydów. Wyznaczono liczbę jednostek każdego z leków oraz, na podstawie schematów dawkowania w programie lekowym przyjęto rzeczywistą dzienną dawkę dobową (RDD). Obowiązująca obecnie wysokość marży hurtowej (wynosząca 6%) jest wartością przejściową i od 1 stycznia 2014 roku wynosić będzie 5%. Wyznaczone miesięczne koszty terapii na podstawie obecnie obowiązującego wykazu leków refundowanych skorygowano zatem o różnicę w wysokości marży hurtowej między rokiem 2013 a 2014. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Miesięczny koszt terapii analogami nukleotydów/nukleozydów przyjęty w analizie BIA

Substancja	CHB [zł]	Jednostek [mg] w opakowaniu	RDD [mg]	RDD w opakowaniu	Miesięczny koszt terapii [zł] w roku 2013	Miesięczny koszt terapii [zł] w latach 2014–2015
Entekawir	1774,44	15,0 / 30,0 ^a	0,5 / 1,0 ^a	30	1 799,09	1 782,11
Adefowir	1923,26	300	10	30	1 949,97	1 931,58
Tenofowir	1687,44	7 350	245	30	1 710,88	1 694,73
Lamiwudyna	239,24	2 800	100	28	259,89	257,44

a) w zależności od opakowania; nie wpływa na wyznaczony miesięczny koszt terapii
CHB – cena hurtowa brutto

W przypadku naliczania kosztów AN stosowanych w II linii leczenia, odpowiednie wartości zostały uśrednione. W wartości średniej uwzględniono koszty entekawiru, adefowiru i tenofowiru, z wyłączeniem kosztu tego AN, który stosowany był w I linii leczenia. Nie uwzględniono natomiast kosztów lamiwudyny. Założenie to zostało podyktowane przeszłymi oraz obecnymi zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B. Pierwotnie analogi nukleotydów/nukleozydów stosowane były w Polsce jedynie u pacjentów po niepowodzeniu/lekooporności na lamiwudynę [26]. Po wprowadzeniu zmian w programie dopuszczających stosowanie w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów entekawiru, adefowiru i tenofowiru u pacjentów HBeAg(+), stosowanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów zostało całkowicie wykluczone [8]. W związku z tym założono, że również w przypadku dopuszczenia stosowania wszystkich analogów nukleotydów/nukleozydów w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów HBeAg(-), stosowanie lamiwudyny w monoterapii nie będzie dopuszczone w programie lekowym. Założono, że lamiwudyna będzie stosowana jedynie w przypadku terapii skojarzonej dwoma AN, a zatem w ostatniej linii leczenia. Z tego względu w analizie podstawowej nie uwzględniono lamiwudyny przy wyznaczaniu średniego kosztu dawki dziennej analogów nukleotydów/nukleozydów w II linii leczenia.

Ze względu na fakt, iż wyłączenie lamiwudyny ze stosowania w ramach monoterapii nie jest pewne, w analizie wrażliwości (wariant C) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu lamiwudyny w wyznaczaniu omawianej wartości średniej.

W III linii przyjęto miesięczny koszt leczenia pacjentów terapią skojarzoną ADV + LAM. W trakcie prac nad analizą ekonomiczną nie odnaleziono danych dla innych schematów terapii stosowanych na tym etapie leczenia.

Tabela 11.
Miesięczne koszty leków [zł] stosowanych w II oraz III linii leczenia – analiza podstawowa

Kategoria	2014–2015	Uwagi
II linia leczenia		
Po rozpoczęciu terapii od ETV	1 183,16	średnia ADV i TDF
Po rozpoczęciu terapii od LAM	1 802,81	średnia ETV, ADV i TDF
Po rozpoczęciu terapii od ADV	1 738,42	średnia ETV i TDF
Po rozpoczęciu terapii od TDF	1 856,85	średnia ETV i ADV
III linia leczenia		
Po rozpoczęciu terapii od ETV		
Po rozpoczęciu terapii od LAM		
Po rozpoczęciu terapii od ADV	2 189,02	średnia ADV i LAM
Po rozpoczęciu terapii od TDF		

Tabela 12.
Miesięczne koszty leków [zł] stosowanych w II oraz III linii leczenia – analiza wrażliwości

Kategoria	2014–2015	Uwagi
II linia leczenia		
Po rozpoczęciu terapii od ETV	1 294,58	średnia ADV, TDF i LAM
Po rozpoczęciu terapii od LAM	1 802,81	średnia ETV, ADV, TDF i LAM
Po rozpoczęciu terapii od ADV	1 244,76	średnia ETV, TDF i LAM
Po rozpoczęciu terapii od TDF	1 323,71	średnia ETV, ADV i LAM
III linia leczenia		
Koszty jak w analizie podstawowej		

2.11.3. Pozostałe kategorie kosztowe

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B [8], schemat monitorowania terapii nie jest zależny od rodzaju AN oraz od linii leczenia AN. Założono, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, że w przypadku stosowania ETV w I linii leczenia u pacjentów HBeAg(-), zasady i wycena monitorowania nie ulegną zmianie. Wycenę kosztów diagnostyki w programie przyjęto analogicznie, jak w analizie ekonomicznej, na podstawie aktualnej wyceny monitorowania terapii (Zarządzenie Nr 03/2013/DGL Prezesa NFZ [27]). W analizie BIA wyznaczono miesięczne koszty monitorowania terapii w I linii leczenia poszczególnymi analogami nukleotydów/nukleozydów oraz koszty monitorowania w II oraz III linii leczenia. Miesięczny koszt monitorowania pacjentów w II linii leczenia wyznaczono jako średni miesięczny koszt monitorowania leczenia w I linii dla ETV, ADV i TDF. Z kolei miesięczny koszt monitorowania leczenia pacjentów w III linii przyjęto identyczny, jak w miesięczny koszt monitorowania terapii LAM w I linii leczenia. Przyjęcie takich założeń jest konsekwencją tego, jakie analogi nukleotydów/nukleozydów są stosowane w niniejszej analizie w II oraz w III linii leczenia.

Koszt badań kontrolnych wykonywanych u pacjentów, u których wystąpiła remisja, obliczono na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [28], analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Założono, że badania wykonywane u pacjentów nieotrzymujących leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów z powodu wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych rozliczane są według rocznej stawki kapitałowej lekarza POZ (wynoszącej 96 zł rocznie), zgodnie z wykazem świadczeń gwarantowanych lekarza podstawowej opieki zdrowotnej [29].

Analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej założono, że w przypadku dopuszczenia stosowania ETV w I linii u pacjentów HBeAg(-), testy diagnostyczne przeprowadzane w ramach kwalifikacji do leczenia nie ulegną zmianie oraz będą uwzględnione w kosztach monitorowania terapii. Ponadto, ze względu na sposób podania leków (doustnie), nie naliczono kosztów ich podania oraz

założono, że wizyty ambulatoryjne związane z wydawaniem leków przeprowadzone są w ramach monitorowania terapii.

W analizie BIA, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, uwzględniono następujące powikłania (oraz ich następstwa) przewlekłego WZW B:

- marskość wątroby, z wyróżnieniem postaci wyrównanej (CC) i niewyrównanej (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby.

Roczne koszty leczenia wyżej wymienionych powikłań przyjęto analogicznie jak w wariancie podstawowym analizie ekonomicznej. W analizie ekonomicznej uwzględniono ponadto koszty, jakie generuje dodatkowe leczenie pacjentów znajdujący się w stanie po przeszczepie wątroby, przy czym są one różne w pierwszym oraz po pierwszym roku od przeszczepu. W analizie BIA przyjęto średni koszt dodatkowego leczenia pacjenta będącego po przeszczepie wątroby, bez wyróżniania czasu, jaki upłynął od transplantacji (obliczony jako średnia arytmetyczna kosztów w pierwszym i po pierwszym roku od zdarzenia).

Powikłania WZW B są zdarzeniami odległymi. Oszczędności związane z kosztem leczenia powikłań będą widoczne w budżecie płatnika w dłuższym horyzoncie czasowym, niż uwzględniony w niniejszej analizie. Uwzględnienie tak długiego horyzontu czasowego w analizie wpływu na budżet byłoby niezasadne ze względu na ciągle zmiany w rynku leków spowodowane cyklem życia technologii medycznych oraz zmianami w sposobie postępowania z pacjentami w trakcie leczenia. W celu przybliżonego oszacowania tych kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości (wariant D), w której zastosowano średni koszt leczenia powikłań u pacjenta z WZW B wyznaczony w ramach analizie ekonomicznej na podstawie kosztów ponoszonych przez całe życie na terapię WZW B i występujących powikłań.

Koszty leczenia powikłań ze względu na stosowany AN wyznaczono na podstawie wyników analizie ekonomicznej i zostały obliczone jako iloraz całkowitego kosztu leczenia powikłań w tym czasie oraz średniego czasu trwania życia pacjenta (LY) przy założeniu 0% stopy dyskontowej. Wartości te zastosowano w obliczeniach analizie wrażliwości (wariant D).

Poniżej przedstawiono wartości poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnione w analizie.

Tabela 13.
Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie BIA – analiza podstawowa

Kategoria	Koszt roczny	Koszt miesięczny
Koszty monitorowania leczenia		
Entekawir	2 340,00 zł	195,00 zł
Adefowir	2 340,00 zł	195,00 zł
Tenofowir	2 340,00 zł	195,00 zł
Lamiwudyna	2 496,00 zł	208,00 zł

Kategoria	Koszt roczny	Koszt miesięczny
Druga linia leczenia	I	■
Trzecia linia leczenia	I	■
Remisja	■	■
Brak leczenia	■	■
Koszty leczenia powikłań		
CC	■	-
DC	■	-
HCC	■	-
Przeszczep wątroby	■	-
Okres po przeszczepie wątroby	■	-

Tabela 14.
Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie BIA – analiza wrażliwości

Kategoria	Koszt roczny
Po rozpoczęciu terapii od ETV	■
Po rozpoczęciu terapii od ADV	■
Po rozpoczęciu terapii od TDF	■
Po rozpoczęciu terapii od LAM	■

2.12. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami w programie lekowym w kolejnych latach analizy,
- wariant B: udziały leków w I linii leczenia AN w scenariuszu prognozowanym,
- wariant C: koszty kolejnych linii leczenia AN,
- wariant D: koszty leczenia powikłań,
- wariant E: efektywności terapii.

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

w którym wygenerowane zostały najmniejsze / największe wydatki inkrementalne to wariant minimalny / maksymalny jednokierunkowej analizy wrażliwości).

Szczegółowe opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów wraz z jego uzasadnieniem oraz uzyskane wyniki znajdują się w aneksie (rozdz. 12.1).

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

W analizie BIA założono, że w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia otrzymają leczenie lamiwudyną, natomiast w scenariuszu prognozowanym wszyscy pacjenci terapię I linii AN rozpoczynają będą od entekawiru.

W analizie założono, że entekawir będzie finansowany począwszy od 1 stycznia 2014 roku w ramach programu lekowego.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz aktualny

W scenariuszu aktualnym prognozowana liczba pacjentów z przewlekłym WZW B z populacji docelowej (obejmującej pacjentów z HBeAg(-) którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów), którzy rozpoczną leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów wyniesie 706 osób w roku 2014 i wzrośnie do 719 osób w roku 2015.

Całkowita liczba pacjentów stosujących analogi nukleotydów/nukleozydów w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 517 osób i wzrośnie na koniec roku 2015 do 681 osób, z czego żaden z pacjentów nie będzie stosować terapii ETV na tym etapie leczenia.

Liczba pacjentów otrzymujących leczenie AN na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1193 osób na koniec roku 2015, z czego żaden z pacjentów nie rozpoczął terapii w I linii leczenia od ETV.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w scenariuszu aktualnym wraz ze stosowanymi schematami leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Liczba pacjentów leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny

Kategoria	2014	2015
Pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku, w tym rozpoczynający od:	706	719
ETV	0	0
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	706	719
Pacjenci stosujący AN w I linii leczenia na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	517	681
ETV	0	0
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	517	681
Pacjenci leczeni na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	704	1 193
ETV	0	0
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	704	1 193

3.1.2. Scenariusz prognozowany

W scenariuszu prognozowanym prognozowana liczba pacjentów z przewlekłym WZW B z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów wyniesie 706 osób w roku 2014 i wzrośnie do 719 osób w roku 2015.

Liczba pacjentów stosujących analogi nukleotydów/nukleozydów w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 577 osób i wzrośnie na końcu roku 2015 do 779 osób, z czego wszyscy pacjenci będą stosować terapię ETV na tym etapie leczenia.

Całkowita liczba pacjentów otrzymujących leczenie na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1122 osób na koniec roku 2015, z czego wszyscy pacjenci będą rozpoczynać terapię w I linii leczenia od ETV.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym wraz ze stosowanymi schematami leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

hjjTabela 16.

Liczba pacjentów leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany

Kategoria	2014	2015
Pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku, w tym rozpoczynający od:	706	719
ETV	706	719
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	0	0
Pacjenci stosujący AN w I linii leczenia na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	577	779
ETV	577	779
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	0	0
Pacjenci leczeni na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	704	1 122
ETV	704	1 122
ADV	0	0
TDF	0	0
LAM	0	0

3.2. Wydatki płatnika

3.2.1. Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu (brak finansowania entekawiru w populacji docelowej) wydatki płatnika na leki w 2014 roku wynosić będą około 2,70 mln zł, z czego około 1,14 mln zł to wydatki ponoszone na leki stosowane w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów. Do 2015 roku prognozowany jest wzrost wydatków płatnika do poziomu około 11,14 mln zł, z czego około 1,90 mln zł to wydatki ponoszone na leki stosowane w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów.

W scenariuszu aktualnym w każdym roku płatnik nie będzie ponosić wydatków na ETV stosowany w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów.

Uwzględniając dodatkowe koszty (monitorowanie terapii, leczenie powikłań) całkowite wydatki płatnika w roku 2014 wyniosą około 3,88 mln zł i wzrosną do około 13,97 mln zł w roku 2015.

Tabela 17.
Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:	2,70	11,14
I linia leczenia AN:	1,14	1,90
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>	1,14	1,90
II linia leczenia AN	1,54	6,09
III linia leczenia AN	0,03	3,15
Koszty monitorowania	1,09	2,53
Koszty leczenia powikłań	0,09	0,30
Wydatki całkowite	3,88	13,97

3.2.2. Scenariusz prognozowany

W przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w populacji docelowej wydatki płatnika na leki w 2014 roku wynosić będą [redacted] z czego [redacted] to wydatki ponoszone na stosowane w I linii leczenia analogi nukleotydów/nukleozydów. Do 2015 roku prognozowany jest wzrost wydatków płatnika na leki do poziomu [redacted], z czego [redacted] to wydatki ponoszone na stosowane w I linii leczenia analogi nukleotydów/nukleozydów.

Całkowite wydatki płatnika ponoszone przez płatnika w 2014 roku na ETV stosowany w I linii leczenia wyniosą [redacted]. Do 2015 roku prognozowany jest wzrost wydatków płatnika na ETV stosowany w I linii leczenia do poziomu [redacted]

Uwzględniając dodatkowe koszty (monitorowanie terapii, leczenie powikłań) całkowite wydatki płatnika w roku 2014 wyniosą [redacted] i wzrosną do [redacted] w roku 2015.

Tabela 18.
Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:	[redacted]	[redacted]
I linia leczenia AN:	[redacted]	[redacted]
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>	[redacted]	[redacted]
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>	[redacted]	[redacted]
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>	[redacted]	[redacted]
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>	[redacted]	[redacted]
II linia leczenia AN	[redacted]	[redacted]

Kategoria	2014	2015
III linia leczenia AN	■	■
Koszty monitorowania	■	■
Koszty leczenia powikłań	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.2.3. Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu entekawiru w populacji docelowej w ramach programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika.

Wydatki płatnika na analogi nukleotydów/nukleozydów w populacji docelowej wzrosną o ■ w roku 2014 oraz o ■ w roku 2015. Nastąpi wzrost wydatków płatnika na leki stosowane w I linii leczenia o ■ w roku 2014 oraz o ■ w roku 2015.

Wydatki płatnika związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia wzrosną o ■ w roku 2014 oraz o ■ w roku 2015. Łączne wydatki związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia w populacji docelowej w trakcie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wzrosną o ■

Uwzględniając dodatkowe koszty (monitorowanie terapii, leczenie powikłań) całkowite wydatki płatnika wzrosną w roku 2014 o ■ oraz w roku 2015 o ■

Tabela 19.
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:	■	■
I linia leczenia AN:	■	■
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>	■	■
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>	■	■
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>	■	■
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>	■	■
II linia leczenia AN	■	■
III linia leczenia AN	■	■
Koszty monitorowania	■	■
Koszty leczenia powikłań	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.3. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 20.
Podsumowanie wyników analizy BIA – liczba pacjentów leczonych AN

Kategoria	2014	2015
Scenariusz aktualny		
Pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku, w tym od:	706	719
<i>ETV</i>	0	0
Liczba pacjentów stosujący AN w I linii leczenia na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	517	681
<i>ETV</i>	0	0
Liczba pacjentów leczonych na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	704	1 193
<i>ETV</i>	0	0
Scenariusz prognozowany		
Pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku, w tym od:	706	719
<i>ETV</i>	706	719
Liczba pacjentów stosujący AN w I linii leczenia na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	577	779
<i>ETV</i>	577	779
Liczba pacjentów leczonych na koniec danego roku, w tym którzy rozpoczęli leczenie od:	704	1 122
<i>ETV</i>	704	1 122

Tabela 21.
Podsumowanie wyników analizy BIA – wydatki płatnika [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Scenariusz aktualny		
Koszty leków, w tym:	2,70	11,14
<i>I linia leczenia AN, w tym:</i>	1,14	1,90
<i>ETV</i>	0	0
Wydatki całkowite	3,88	13,97
Scenariusz prognozowany		
Koszty leków, w tym:	■	■
<i>I linia leczenia AN, w tym:</i>	■	■
<i>ETV</i>	■	■
Wydatki całkowite	■	■

Kategoria	2014	2015
Wydatki inkrementalne		
Koszty leków, w tym:	■	■
<i>I linia leczenia AN, w tym:</i>	■	■
<i>ETV</i>	■	■
Wydatki całkowite	■	■

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Entekawir podawany jest w formie tabletek powlekanych. Podanie entekawiru nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe, inne).

Aktualnie entekawir finansowany jest ze środków publicznych u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego WZW typu B” po niepowodzeniu leczenia lamiwudyną. A zatem podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru w populacji docelowej niniejszej analizy nie wpłynie na organizację udzielania świadczeń, bowiem entekawir w populacji docelowej będzie podawany pacjentom na takich samych zasadach, jak odbywa się to obecnie.

Podjęcie decyzji o finansowaniu entekawiru w leczeniu przewlekłego WZW B ze środków publicznych w populacji docelowej wskazanej we wniosku może doprowadzić do konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia. Leczenie przewlekłego WZW B związane jest bowiem z występowaniem kosztocłonnych, klinicznie istotnych powikłań, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. W związku z tym zastosowanie bardziej efektywnej interwencji może doprowadzić do oszczędności w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu entekawiru w leczeniu przewlekłego WZW B w populacji docelowej niniejszej analizy zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentów w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów. Dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej zostałby zapewniony dla całej grupy pacjentów z populacji docelowej, dla których aktualnie jedyną opcją terapeutyczną jest lamiwudyna. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stosowanie lamiwudyny nie jest zalecaną obecnie opcją terapeutyczną – lamiwudyna wskazana jest jedynie w przypadku braku dostępu do innych analogów nukleotydów/nukleozydów.

Tabela 22.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu entekawiru u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej wykazano opłacalność ETV względem LAM, dominację względem ADV. W porównaniu z TDF ETV jest interwencja równie skuteczną przy nieznacznie wyższych kosztach stosowania. W analizie nie rozważano podgrup pacjentów.

Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnianie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów. Obecnie stosowana metoda terapeutyczna w populacji docelowej niniejszej analizy nie są zalecaną opcją terapeutyczną zaś jej stosowanie nie jest zgodne z jej wskazaniami rejestracyjnymi.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do stosowanych dziś opcjonalnych sposobów postępowania.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie dodatkowej opcji terapeutycznej umożliwi lekarzom i pacjentom możliwość wyboru. Biorąc pod uwagę aspekty kliniczne, satysfakcja z leczenia prawdopodobnie ulegnie poprawie.
Ryzyko niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania technologii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania, monitorowania jest zbliżona do metod alternatywnych powszechnie stosowanych. Również oceniana technologia jest stosowaną obecnie opcją terapeutyczną w dalszych liniach leczenia.
Możliwość powodowania lub zmiany stygmatyzacji	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii. Ze względu na skuteczność terapii możliwość zastosowania innych terapii może budzić obawy ze strony lekarzy/pacjentów, czy uzasadnione jest stosowanie innych analogów o niższej skuteczności (w szczególności lamiwudyny).
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie entekawiru	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu entekawiru	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla metod alternatywnych.

5. PODSUMOWANIE

W analizie przedstawiono przewidywane wydatki płatnika związane z wprowadzeniem finansowania entekawiru u pacjentów z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Rozważono utrzymanie obecnej sytuacji, w której lamiwudyna jest jedyną opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW B analogami nukleotydów/nukleozydów w ramach obowiązującego programu lekowego w zdefiniowanej populacji docelowej (zgodnie z obecnym programem leczenia), a także przedstawiono prognozę zmian w wydatkach płatnika w przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w populacji docelowej.

Populacja

Prognozowana całkowita liczba pacjentów z populacji docelowej (tj. HBeAg(-)), którzy rozpoczną leczenie AN wyniesie 706 osób w roku 2014 i wzrośnie do 719 osób w roku 2015.

W scenariuszu aktualnym liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących AN w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 517 osób i wzrośnie na koniec roku 2015 do 681 osób. Całkowita liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących leczenie na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1193 osób na koniec roku 2015. Żaden z pacjentów nie rozpoczyna I linii leczenia od ETV.

W scenariuszu prognozowanym liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących AN w I linii leczenia na koniec roku 2014 wyniesie 577 osób i wzrośnie w roku 2015 do 779 osób, z czego wszyscy pacjenci stosować będą ETV. Całkowita liczba pacjentów otrzymujących leczenie na koniec roku 2014 wyniesie 704 osoby i wzrośnie do 1122 osób na koniec roku 2015, z czego wszyscy pacjenci rozpoczęli I linię leczenia od ETV.

Scenariusz aktualny

W przypadku utrzymania aktualnego stanu wydatki płatnika związane z refundacją AN w populacji docelowej wyniosić będą od około [REDACTED] mln zł w roku 2014 do około [REDACTED] mln zł w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia w populacji docelowej wyniosą około 1,14 mln zł w roku 2014 oraz około 1,90 mln zł w roku 2015. Płatnik nie będzie ponosić wydatków na ETV stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej. Całkowite wydatki płatnika w roku 2014 wyniosą około [REDACTED] zł i wzrosną do około [REDACTED] mln zł w roku 2015.

Scenariusz prognozowany

W przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w populacji docelowej, wydatki płatnika związane z refundacją AN w populacji docelowej wynosić będą od [REDACTED] w roku 2014 do [REDACTED] w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] w roku 2014 oraz [REDACTED] w roku 2015. Wydatki płatnika na ETV stosowany w I linii leczenia w populacji docelowej wyniosą [REDACTED] w roku 2014 i wzrosną do [REDACTED] w roku 2015. Całkowite wydatki płatnika w roku 2014 wyniosą [REDACTED] i wzrosną do [REDACTED] w roku 2015.

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru w populacji docelowej ze środków publicznych w ramach programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika.

Wydatki płatnika związane z refundacją AN wzrosną o [REDACTED] w roku 2014 oraz o [REDACTED] w roku 2015, z czego wydatki na AN stosowane w I linii leczenia wzrosną o [REDACTED] w roku 2014 oraz o [REDACTED] w roku 2015. Wydatki płatnika związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia wzrosną o [REDACTED] w roku 2014 oraz [REDACTED] w roku 2015. Łączne wydatki związane z finansowaniem ETV w I linii leczenia w trakcie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej wzrosną o [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika wzrosną o [REDACTED] w roku 2014 oraz o [REDACTED] w roku 2015.

Analiza wrażliwości

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności (wariant A1) ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu prognozowanym od około 31% do około 33% w kolejnych latach analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z rejestru kolejek NFZ (wariant A2) ma miejsce spadek wydatków ponoszonych przez płatnika od około 36% do około 37% w kolejnych latach analizy. Wpływ obu wariantów analizy wrażliwości na wydatki inkrementalne jest zbliżony jak do wpływu na wydatki całkowite.

Warianty te są jednocześnie maksymalnym oraz minimalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika.

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu entekawiru w populacji docelowej pacjentów z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-) dotychczas nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów spowoduje wzrost wydatków płatnika. Wzrost ten wynosi około 16,30 mln zł w horyzoncie czasowym analizy (dwa lata od momentu rozpoczęcia finansowania, czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej).

Przyczyną wzrostu w wydatkach płatnika w przypadku rozpoczęcia refundacji entekawiru jest wyższy koszt terapii tym AN, niż ma to miejsce w przypadku lamiwudyny. Jednocześnie warto zaznaczyć, że częściowo wzrost wydatków na I linię AN jest rekompensowany przez spadek wydatków na kolejne linie terapii od pierwszego roku oraz spadek wydatków związanych z leczeniem powikłań od drugiego roku od rozpoczęcia refundacji entekawiru.

Wzrost w całkowitych wydatkach płatnika na leczenie przewlekłego WZW B wydaje się być niewielki, biorąc pod uwagę wysokość całkowitego budżetu przeznaczanego na refundację leków w ramach programów lekowych. Przy podejmowaniu decyzji warto także wziąć pod uwagę obecne stanowiska ekspertów w zakresie standardów postępowania oraz fakt, iż w chwili obecnej jedyną możliwą terapią dla pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN jest lamiwudyna.

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru w populacji pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów. Aktualnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce dla pacjentów w tak zdefiniowanej populacji docelowej jest lamiwudyna.

Wprowadzenie entekawiru jako kolejnej opcji terapeutycznej pozwoli na poprawę sytuacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce. Porównując obecną ścieżkę terapeutyczną wynikającą z zapisów programu lekowego ze standardami leczenia wynikającymi z wytycznych postępowania można stwierdzić, iż są one rozbieżne. Lamiwudyna aktualnie w Polsce stosowana jest poza wskazaniami rejestracyjnymi, dopuszczającymi stosowanie tego leku jedynie w przypadku braku dostępu do innych analogów nukleotydów/nukleozydów. Dlatego też rozpoczęcie finansowania entekawiru w populacji docelowej znacznie zbliżyłoby obecne standardy leczenia przewlekłego WZW B w Polsce do standardów obowiązujących w innych krajach.

W analizie wykazano, że rozpoczęcie finansowania entekawiru w populacji docelowej spowoduje wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w ciągu pierwszych dwóch lat. Ze względu na wyższy koszt terapii entekawirem (jak i adefowirem oraz tenofowirem) niż koszt terapii lamiwudyną, będzie mieć miejsce wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów. Jednocześnie należy podkreślić, że wzrost kosztów spowodowany jest również dłuższym czasem trwania terapii I linii – terapię entekawirem przerywa mniej pacjentów, niż terapię lamiwudyną, ze względu na znacznie większe prawdopodobieństwo wykształcenia się lekooporności u pacjentów stosujących lamiwudynę. Warto podkreślić, że podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru będzie generować oszczędności płatnika w zakresie finansowania kolejnych linii terapii. Wynika to z faktu, iż entekawir jest terapią skuteczniejszą, co w konsekwencji prowadzi do tego, że więcej pacjentów rozpoczynających leczenie od tego AN będzie przechodzić w stan remisji choroby.

W analizie racjonalizacyjnej przeprowadzonej na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego w roku 2011 [30] oszacowano zmianę wydatków płatnika związanych z leczeniem przewlekłego WZW B, jaka będzie mieć miejsce w przypadku dostosowania zmiany w obowiązującym (na czas przeprowadzenia wspomnianej analizy racjonalizacyjnej) programie terapeutycznym, polegającej na dostosowaniu programu do polskich wytycznych oraz standardów światowych. W praktyce oznaczało to zastąpienie lamiwudyny stosowanej w I linii leczenia przez inne AN, a także, ze względu na treść ówczesnego programu leczenia, zmniejszenie udziałów interferonów stosowanych w leczeniu pacjentów. Wyniki wskazały, przy założeniu dostosowania treści programu, na wzrost wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów w I linii leczenia przy jednoczesnym spadku wydatków ponoszonych w kolejnych

liniach leczenia. Bezpośrednie porównanie wyników analizy racjonalizacyjnej z wynikami przeprowadzonej analizy wpływu na budżet nie jest możliwe, ze względu na fakt iż niniejsza analiza obejmuje znacznie węższą populację docelową oraz na znacząco różne treści programów leczenia, jakie obowiązywały w czasie przeprowadzenia tych dwóch analiz. Niemniej podkreślenia wymaga fakt, iż w obu analizach wykazano istnienie oszczędności, jakie mogą być generowane w kolejnych liniach leczenia pacjentów w przypadku dokonania zmian w programie leczenia przewlekłego WZW B.

Największym źródłem niepewności w analizie wydaje się być, ze względu na liczbę oraz różnorodność wykorzystanych źródeł danych, oszacowanie liczebności populacji docelowej. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości, w przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o polskie dane epidemiologiczne oszacowany wzrost wydatków płatnika jest wyższy, niż uzyskany w analizie podstawowej. Oszacowane wydatki inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w pierwszym i drugim roku refundacji i są maksymalnymi wydatkami inkrementalnymi szacowanymi w niniejszej analizie.

Brak uwzględnienia rozpowszechnienia poszczególnych analogów nukleotydów/nukleozydów oraz przyjęcie założenia dotyczącego wyznaczenia kosztu terapii w kolejnej linii leczenia jako średniego kosztu terapii pozostałymi analogami nukleotydów/nukleozydów, wobec braku wiarygodnych danych, wydaje się podejściem obciążonym niewielkim błędem, biorąc pod uwagę fakt, iż różnice w miesięcznym koszcie terapii między entekawirem, adefowirem i tenofowirem nie są duże.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że w pierwszej linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM; dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF. W analizie ekonomicznej wykazano, że entekawir jest interwencją opłacalną w stosunku do lamiwudyny przy stosunkowo niewielkim koszcie uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością [REDAKTOWANE] dominuje nad adefowirem (a zatem jest interwencją lepszą i tańszą)

[REDAKTOWANE] Biorąc pod uwagę wyniki cytowanych analiz, relatywnie niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego (oszacowany na [REDAKTOWANE] w drugim roku po rozpoczęciu refundacji w stosunku do 1,8 mld zł przeznaczonych na refundację leków w ramach programów lekowych [31]) wydaje się być uzasadniony.

8. OGRANICZENIA

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży leków przeciwwirusowych w Polsce skompilowanych z danymi epidemiologicznymi i danymi dotyczącymi efektywności leczenia przeciwwirusowego. Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem wynikającym z różnorodności źródeł danych oraz ich jakości. Z uwagi na brak odpowiednich źródeł danych, konieczne było poczynienie szeregu opisanych założeń, co mogło wpłynąć na ewentualne przeszacowanie lub niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. Jednocześnie, wpływ ewentualnego niedoszacowania/przeszacowania liczebności tejże populacji na wyniki analizy został zbadany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wzrost liczebności populacji docelowej powoduje wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego. Jednocześnie biorąc pod uwagę oszacowany wzrost w kosztach względem całkowitego budżetu na refundację, wpływ ten nie powinien być odczuwalny dla płatnika.
- Sposób szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględnia faktu, iż część pacjentów będzie od razu kwalifikować się do leczenia AN, bez wcześniejszej terapii interferonami, ze względu na istniejące przeciwwskazania do tego typu leczenia. W analizie nie uwzględniono odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, którzy rozpoczynają pierwszą linię leczenia przeciwwirusowego od zastosowania analogów nukleotydów/nukleozydów. Ze względu na sposób przeprowadzenia obliczeń (obliczenia bazują na liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie AN w kolejnych latach, a zatem przy uwzględnieniu również grupy pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii interferonami), założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki przeprowadzonych obliczeń.
- Dane dotyczące odsetka pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami pochodzą z jednego badania randomizowanego. W analizie BIA przyjęto, że do leczenia AN kwalifikować się będą pacjenci, u których po 72 tygodniach (48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji) poziom HBV DNA nie spadł poniżej poziomu 400 kopii/ml.
- Efektywność terapii AN przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia dotyczące wyznaczenia efektywności AN w analizie ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
- Przyjęto założenie, iż podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru w populacji docelowej skutkować będzie brakiem stosowania lamiwudyny w I linii leczenia AN. W rzeczywistości założenie to nie musi zostać spełnione, zaś część pacjentów może rozpocząć leczenie od lamiwudyny. Założenie takie miało na celu oszacowanie maksymalnych zmian w wydatkach płatnika wynikających z rozpoczęcia finansowania entekawiru w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN.
- W obliczeniach założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą rozpoczynać terapię w ramach programu lekowego równomiernie w 3-miesięcznych cyklach. W rzeczywistości

pacjenci będą rozpoczynać leczenie częściej niż w 3-miesięcznych cyklach. Jednocześnie przyjęte w analizie założenie nie powinno znacząco wpływać na zniekształcenie rzeczywistych wyników.

- W analizie założono, że koszt terapii pacjenta w II linii AN odpowiada średniemu kosztowi terapii ETV, ADV oraz TDF. Przyjęto założenie, że jedynym możliwym schematem leczenia stosowanym w III linii leczenia AN będzie terapia skojarzona ADA + LAM.
- W analizie oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o aktualne na dzień zakończenia analizy zasady wyceny świadczeń medycznych. W przypadku zmiany w sposobie wyceny świadczeń medycznych wyniki analizy mogą ulec zmianie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

1. Szczekliki A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. Wawrzynowicz-Syczeńska M. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Abbott Voice*. 2005; (3):3–9.
3. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, et al. Wytyczne PGE HBV, Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. 2010; 64(1):81–82.
4. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50(3):661–662.
5. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(5 Suppl):S96–S102.
6. Przegląd badań laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce wątroby. Diagnostyka - Laboratoria medyczne.
7. Wytyczne GESA, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation*. 2010;1–60.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031579> (26.2.2013).
9. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Zeffix (Lamiwudyna).
10. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Baraclude (Entekawir).
11. Skarżyńska-Duk J, Stożek A, Rogóż-Sitek A. Analiza problemu decyzyjnego. Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu b u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu e. HTA Consulting.
12. Wielkość sprzedaży opakowań preparatów dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW. Dane otrzymane od Zamawiającego.
13. Synovate HBV Monitor 2011 Q1 EMEA.
14. Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, et al. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. *Journal of viral hepatitis*. 2010; 17(6):444–452.
15. Kołakowska-Rzadzka A, Berak H, Stańczak J, et al. Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. *Przegląd epidemiologiczny*. 2010; 64(1):69–71.
16. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2004; 351(12):1206–1217.
17. Gwiosda B, Pochopień M, Biernat P, et al. Analiza ekonomiczna. Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu e.
18. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (27.10.2011).
19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (21.2.2013).
20. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Baza EPIMELD. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (21.2.2013).
21. Rejestr NFZ - Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej. Dane do pobrania [stan na 31 stycznia 2013]. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1156> (21.2.2013).
22. Rejestr NFZ - Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej. Strona główna. <https://kolejki.nfz.gov.pl/koc/kolejkiSzukaj.do;jsessionid=CCC2C99F6233147D1CCDB20B962D3AD6> (21.2.2013).
23. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Viread (Tenofovir).
24. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Hepsera (Adefowir dipiwoxyl).
25. Skarżyńska-Duk J, Stożek A, Rogóż-Sitek A. Analiza kliniczna. Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu b u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu e. HTA Consulting.
26. Zarządzenie Nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3912>.

27. Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5324> (21.2.2013).
28. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (26.2.2013).
29. Wykaz świadczeń gwarantowanych lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz warunki ich realizacji. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1_pop_27102010.pdf (14.2.2013).
30. Adamczyk K, Borek E, Kolasa K. Analiza racjonalizacyjna leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w ramach zmodyfikowanego programu lekowego w Polsce. Analiza wykonana na zlecenie BMS Polska.
31. Komunikat DEF. Informacja o wielkości kwoty refundacji wraz z procentowym wykonaniem całkowitego budżetu na refundację. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5245> (22.2.2013).
32. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń–październik 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5302> (21.2.2013).
33. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń–grudzień 2011). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835> (21.2.2013).
34. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (13.11.2009).
35. Liaw Y-F, Kao JH, Piratvisuth T. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2012 update. *Hepatology International*. 2012; 6(3):531–561.
36. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *Journal of hepatology*. 2003; 39 Suppl 1:S3–25.
37. Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012; 26(12):917–938.
38. Zarządzenie Nr 70/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4287> (22.2.2013).
39. Zarządzenie Nr 15/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4428> (22.2.2013).
40. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2005 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2005/Ch_2005.pdf (21.2.2013).
41. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2006/Ch_2006.pdf (21.2.2013).
42. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2007/Ch_2007.pdf (21.2.2013).
43. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf (21.2.2013).
44. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/index_mp.html (21.2.2013).
45. Ślusarczyk J, Białkowska J, Bucholc B, et al. Genotypy HBV u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z terenu centralnej Polski. *Przegląd epidemiologiczny*. 2006; 60:555–561.
46. Chen C-J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(1):65–73.
47. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV Viral Load as Predictor of Mortality and Morbidity from HCC and Chronic Liver Disease in a Prospective Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(8):1797–1803.
48. Tong MJ, Blatt LM, Tyson KB, et al. Death From Liver Disease and Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Prospective Study. *Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 2(1):41–47.
49. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology*. 1997; 145(11):1039–1047.

50. Chan HL-Y. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53(10):1494–1498.
51. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. 1991; 32(3):294–298.
52. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(11):2886–2895.
53. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998; 82(5):827–835.
54. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1988; 8(3):493–496.
55. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(3):383–388.
56. Xu B, Hu D-C, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18(12):1345–1352.
57. Yuen M-F, Yuan H-J, Wong DK-H, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005; 54(11):1610–1614.
58. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1995; 22(2):432–438.
59. Fundacja Gwiazda Nadziei. Artykuł: „Ministerstwo Zdrowia nie wywiązało się z obietnic złożonych chorym na WZW typu B”. http://gwiazdanadziei.pl/puste_obietnice (22.2.2013).
60. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology journal*. 2005; 2:82.
61. Jones J, Shepherd J, Baxter L, et al. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009; 13(35):1–172, iii.
62. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004; 38(10 Suppl 3):S158–168.
63. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. ECDC Technical Report.
64. Informator o WZW B. Stowarzyszenie Prometeusze. http://www.prometeusze.pl/19V/Informator_WZW.pdf (21.2.2013).
65. Komunikat z dnia 17 października 2007 roku Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=2910&b=1&szukana=wirusowe> (21.2.2013).
66. Magdzik W, Czarkowski MP. Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979-2004. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60:471–480.
67. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf (21.2.2013).
68. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf (21.2.2013).
69. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Biuletyn roczny. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/Ch_2011.pdf (21.2.2013).
70. Magdzik W, Czarkowski MP. Niespodziewany wzrost liczby zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C w 2005 roku w Polsce. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60:545–554.
71. Czarkowski MP, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63:245–250.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba sprzedanych opakowań lamiwudyny w populacji docelowej oraz wartość refundacji w roku 2012.....	13
Tabela 2.	Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej – stan na rok 2012	13
Tabela 3.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych entekawirem w roku 2012	13
Tabela 4.	Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza podstawowa	20
Tabela 5.	Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości.....	21
Tabela 6.	Dawki dobowe AN.....	22
Tabela 7.	Prognozowane rozpowszechnienie poszczególnych AN w populacji docelowej w kolejnych latach w I linii leczenia w scenariuszu aktualnym.....	23
Tabela 8.	Prognozowane rozpowszechnienie poszczególnych AN w populacji docelowej w kolejnych latach w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym	24
Tabela 9.	Ceny jednostkowe opakowań leków.....	26
Tabela 10.	Miesięczny koszt terapii analogami nukleotydów/nukleozydów przyjęty w analizie BIA	27
Tabela 11.	Miesięczne koszty leków [zł] stosowanych w II oraz III linii leczenia – analiza podstawowa.....	28
Tabela 12.	Miesięczne koszty leków [zł] stosowanych w II oraz III linii leczenia – analiza wrażliwości.....	29
Tabela 13.	Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie BIA – analiza podstawowa.....	30
Tabela 14.	Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie BIA – analiza wrażliwości.....	31
Tabela 15.	Liczba pacjentów leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny.....	34
Tabela 16.	Liczba pacjentów leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany	35
Tabela 17.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny [mln zł].....	36
Tabela 18.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł]	36
Tabela 19.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa [mln zł].....	37
Tabela 20.	Podsumowanie wyników analizy BIA – liczba pacjentów leczonych AN.....	38
Tabela 21.	Podsumowanie wyników analizy BIA – wydatki płatnika [mln zł].....	38
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu entekawiru u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN.....	40
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	54
Tabela 24.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	56
Tabela 25.	Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany	57
Tabela 26.	Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości	58
Tabela 27.	Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE dotyczących odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród chorych z przewlekłym WZW B	61
Tabela 28.	Liczba sprzedanych opakowań leków w roku 2012 – porównanie danych sprzedażowych oraz danych NFZ	63
Tabela 29.	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programie terapeutycznym/lekowym leczenia przewlekłego WZW B	63
Tabela 30.	Porównanie liczby sprzedanych jednostek leków w latach 2011–2012 na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych.....	64
Tabela 31.	Liczba pacjentolat terapii przewlekłego WZW B w latach 2007–2012 wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych.....	66
Tabela 32.	Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce na podstawie wyników badania dzienniczkowego	67

Tabela 33.	Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki stosowane w leczeniu WZW B w Polsce w przeprowadzonym badaniu ankietowym.....	67
Tabela 34.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynająca leczenie w latach 2008-2010.....	69
Tabela 35.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie w pierwszej linii w latach 2013–2015 – analiza podstawowa.....	70
Tabela 36.	Liczba nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce w latach 2005–2012 na podstawie danych NIZP-PZH.....	71
Tabela 37.	Odsetek dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW B wśród nowozdiagnozowanych.....	72
Tabela 38.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce w latach 2013–2015 rozpoczynająca leczenie interferonami oszacowana na podstawie danych dotyczących zapadalności w Polsce.....	73
Tabela 39.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie na podstawie rejestru kolejek NFZ.....	73
Tabela 40.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce w latach 2013–2015 rozpoczynająca leczenie interferonami oszacowana na podstawie danych dotyczących listy oczekujących na świadczenia zdrowotne.....	74
Tabela 41.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie interferonami w latach 2013–2015 – analiza wrażliwości.....	74
Tabela 42.	Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN.....	75
Tabela 43.	Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN w analizie BIA.....	76
Tabela 44.	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia interferonami.....	76
Tabela 45.	Prognoza liczebności populacji docelowej na lata 2014–2015 – analiza podstawowa.....	77
Tabela 46.	Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości.....	77

10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie w I linii leczenia w latach 2008–2010.....	70
Wykres 2.	Liczba nowych zachorowań na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [40–44, 66–69].....	79
Wykres 3.	Współczynniki zapadalności na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [40–44, 66–69].....	79
Wykres 4.	Liczba nowych zachorowań na ostre i przewlekłe WZW B w Polsce w latach 2005–2012.....	80
Wykres 5.	Liczba nowych zachorowań typu B w Polsce w roku 2011 roku w podziale na płeć i grupy wiekowe.....	81
Wykres 6.	Współczynniki zapadalności na WZW B w Polsce w roku 2011 w podziale na płeć i grupy wiekowe.....	81

10.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Algorytm postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnym programem leczenia przewlekłego WZW B [8].....	12
------------	--	----

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

Tabela 23.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.8 Rozdz. 2.5	str. 24 Tabela 4
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 3.1	str. 33
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3	str. 13
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	str. 33-35
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	Tabela 2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2.1	str. 35-36
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2.2	str.36-37
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.2.3	str. 37-37
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 59
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5, Rozdz. 2.7, Rozdz. 2.8, Rozdz. 2.9, Rozdz. 2.10, Rozdz. 2.11,	Tabela 4, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	jw.	str. 19-21, str. 22-30

Wymagania	Rozdział	Strona/Tabela	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 18	
§ 6.2			
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 18	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	str. 33-35	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	nd	nd
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	nd	nd
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	nd	nd	
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	nd	nd	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 49	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 49	

jw. – jak wyżej; nd – nie dotyczy

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

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

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

Tabela 24.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2014	2015	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	Liczba pacjentów nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego oraz wyników badania ankietowego „HBV Monitor Q1 2011”. Odsetek pacjentów z HBeAg(-) oraz po niepowodzeniu leczenia interferonami odpowiednio na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów z polskich badań oraz badania klinicznego Marcellin 2004.		
	Wariant A1	Liczba pacjentów nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów na podstawie danych dotyczących zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce. Pozostałe źródła danych (odsetek HBeAg(-), niepowodzenie leczenia interferonami) jak w analizie podstawowej.		Rozdz. 12.2.2
	Wariant A2	Liczba pacjentów nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów na podstawie danych z rejestru kolejkowego dostępnego na stronie NFZ. Pozostałe źródła danych (odsetek HBeAg(-), niepowodzenie leczenia interferonami) jak w analizie podstawowej.		
Udziały AN w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym	Wariant B0	100% udziałów ETV.		Rozdz. 2.8
	Wariant B1	Równe udziały następujących AN: ETV, ADV, TDF (33,33%).		
Koszty kolejnych linii leczenia AN	Wariant C0	W II linii leczenia AN wyznaczone jako koszty średnie leczenia AN w I linii bez uwzględnienia LAM.		Rozdz. 2.11.2
	Wariant C1	W II linii leczenia AN wyznaczone jako koszty średnie leczenia AN w I linii z uwzględnieniem wszystkich AN.		
Koszty leczenia powikłań	Wariant D0	Przyjęte na podstawie analizy ekonomicznej koszty leczenia każdego z możliwych powikłań rozważanych w analizie.		Rozdz. 2.11.3
	Wariant D1	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej wyznaczono średni koszt leczenia powikłań ze względu na to, jaki AN stosowany jest w I linii leczenia pacjentów.		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Efektywność terapii	Wariant E0	Rozkład pacjentów w kolejnych liniach leczenia, przejście w stan remisji, braku leczenia oraz zgony modelowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.10
	Wariant E1	Wartość maksymalna na podstawie analizy ekonomicznej.	
	Wariant E2	Wartość minimalna na podstawie analizy ekonomicznej.	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 25.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany

Wariant	Kategoria	Wartości w kolejnych latach	
		2014	2015
Analiza podstawowa	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A2	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant B1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant D1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Wariant	Kategoria	Wartości w kolejnych latach	
		2014	2015
Wariant E1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant E2	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Tabela 26.
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości

Wariant	Kategoria	Wartości w kolejnych latach	
		2014	2015
Analiza podstawowa	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A2	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant B1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant D1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Wariant	Kategoria	Wartości w kolejnych latach	
Wariant E1	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant E2	Koszty leków, w tym:	■	■
	I linia leczenia AN, w tym:	■	■
	ETV	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1, wariant A2).

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności (wariant A1) ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu prognozowanym od około 31% do około 33% w kolejnych latach analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z rejestru kolejek NFZ (wariant A2) ma miejsce spadek wydatków ponoszonych przez płatnika od około 36% do około 37% w kolejnych latach analizy. Wpływ obu wariantów analizy wrażliwości na wydatki inkrementalne jest zbliżony jak do wpływu na wydatki całkowite.

Warianty te są jednocześnie maksymalnym oraz minimalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika.

W przypadku uwzględnienia zastępowania lamiwudyny w I linii terapii w populacji docelowej równomiernie przez wszystkie dostępne w Polsce AN (wariant B1) ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych od około 1% w pierwszym do około 10% w drugim roku refundacji. Oszacowanie kosztów II linii terapii AN z uwzględnieniem kosztu lamiwudyny spowoduje spadek wydatków inkrementalnych o około 4–12% w kolejnych latach analizy.

Pozostałe z uwzględnionych wariantów nie wpływają znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy lub ich wpływ jest niewielki.

12.2. Populacja docelowa

12.2.1. Źródła danych

Poniżej przedstawiono źródła danych służących oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

Badanie „HBV Monitor 2011 Q1” przeprowadzone przez firmę Synovate [13]

Badanie przeprowadzono w formie dzienniczkowej wśród reprezentatywnej grupy lekarzy specjalistów zajmujących się leczeniem WZW B. Badanie objęło 289 lekarzy w 6 europejskich krajach, w tym 43 lekarzy w Polsce mających pod opieką 428 pacjentów. Zebrane dane obejmują pierwszy kwartał 2011 roku.

W ramach badania zbierano dane dotyczące odsetka pacjentów z WZW B otrzymujących poszczególne rodzaje leków stosowanych w leczeniu rozważanej jednostki chorobowej, w tym z rozróżnieniem na pierwszą oraz kolejne linie leczenia. Zgodnie z wynikami badania, trzecia i kolejne linie leczenia stanowią bardzo mały odsetek terapii. W niniejszej analizie przyjęto, iż wartości z badania dla kolejnych linii leczenia odpowiadają wartościom dla drugiej linii leczenia. Autorzy badania przedstawiają skumulowane wyniki zebrane od wszystkich ankietowanych lekarzy, jak i w rozbiciu na wyniki pochodzące od lekarzy z poszczególnych państw. Przeprowadzone badanie pozwoliło na uzyskanie danych pochodzących od 293 pacjentów z WZW B w Polsce.

Dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego [12]

Dostarczone przez Zamawiającego dane sprzedażowe dotyczyły wielkości sprzedaży opakowań wszystkich preparatów dla leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B: interferonów oraz peginterferonów, entekawiru, lamiwudyny, adefowiru, tenofowiru. Ze względu na to, że interferony mogą być stosowane również m.in. w leczeniu WZW C, uzyskane dane zawierały informacje o sprzedaży we wszystkich wskazaniach. Dostarczone dane objęły wyniki rocznej sprzedaży z okresu od początku roku 2007 do końca listopada 2012 roku.

Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [32, 33]

Na stronach NFZ zamieszczane są comiesięczne komunikaty dotyczące wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach terapeutycznych (lekowych) oraz w chemioterapii. Do czerwca 2012 prezentowane dane obejmowały łączną wartość wykonanych świadczeń związanych z refundacją poszczególnych substancji czynnych. Z kolei od początku lipca 2012 zmieniony został sposób raportowania danych. Od tego momentu zamieszczane są informacje dotyczące liczby sprzedanych opakowań oraz wartości refundacji poszczególnych preparatów ze względu na ich kod EAN (bardziej szczegółowe dane).

W niniejszej analizie wykorzystano dane pochodzące komunikatów raportujących wartość wykonanych świadczeń w roku 2011 [33] oraz do końca czerwca 2012 [32], a także pochodzące z najaktualniejszego na czas przeprowadzanych obliczeń komunikatu (30 styczeń 2013 [32]), w którym raportowana była refundacja substancji w okresie od lipca do października 2012 roku.

Badania obserwacyjne oraz bazy informacji medycznych

W celu odnalezienia danych dotyczących odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród chorych na przewlekłe WZW B przeanalizowano pod kątem tych danych publikacje naukowe odnalezione w ramach przeszukania baz informacji medycznych przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej [17]. Dodatkowo przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed) [34] w celu odnalezienia badań przeprowadzonych w warunkach polskich. Szczegółowa strategia oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27.
Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE dotyczących odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród chorych z przewlekłym WZW B

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	89
#3	hbeag	7 436
#2	Poland OR polish OR poles	257 431
#1	„Hepatitis B” OR HBV	73 652
Data przeszukania: 12 lutego 2013		

W celu odnalezienia informacji dotyczących skuteczności interferonów stosowanych u pacjentów z ujemnym HBeAg sprawdzono aktualne wytyczne dotyczące leczenia WZW B [35–37]. Wszystkie wytyczne w tym zakresie odwoływały się do badania Marcellin 2004 [16]. Celem badania było porównanie skuteczności interferonu pegylowanego α 2a w monoterapii, interferonu pegylowanego α 2a w skojarzeniu z lamiwudyną oraz lamiwudyny u pacjentów HBeAg(-). W badaniu wzięło udział 537 pacjentów, którzy zostali poddani terapii przez 48 tygodni. Po tym czasie nastąpił 24-tygodniowy okres obserwacji.

Rejestr zachorowań na WZW B prowadzony przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [20]

Rejestr prowadzony przez NIZP-PZH dostarcza dokładnych danych na temat zapadalności na WZW B w Polsce na przestrzeni ostatnich lat. Informacje z lat 1995–2012 na temat liczby nowozdiagnozowanych przypadków pochodzą z udostępnionych na stronie internetowej NIZP-PZH dwutygodniowych meldunków o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce, będących opracowaniem danych z meldunków nadsyłanych przez Wojewódzkie Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. Od 2005 roku dane na temat WZW B raportowane są z uwzględnieniem podziału na przypadki ostre i przewlekłe.

W analizie BIA wykorzystano dane dotyczące zapadalności przewlekłego WZW B z okresu od początku roku 2005. Posłużyły one do oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami w kolejnych latach analizy w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (wariant A1).

Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej [22]

Serwis działający za pośrednictwem strony internetowej NFZ umożliwia wyszukiwanie informacji z zakresu list oczekujących na wybrane procedury medyczne i programy zdrowotne. Na podstawie danych od świadczeniodawców w serwisie publikowane są informacje o:

- średnim czasie oczekiwania na wybrane świadczenia w dniach,
- liczbie osób oczekujących według stanu na koniec miesiąca,
- liczbie osób skreślonych w miesiącu z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia.

W analizie wykorzystano dane dotyczące liczby osób skreślonych z powodu wykonania świadczenia w programie leczenia przewlekłego WZW B w celu oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami w kolejnych latach analizy w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (wariant A2).

12.2.2. Analiza danych

W ramach analizy wpływu na budżet populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

12.2.2.1. Pacjenci z przewlekłym WZW B, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia AN

Porównanie danych sprzedażowych oraz danych raportowanych na stronie NFZ

Dostępne dane dotyczące zużycia poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B obejmowały historyczne dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego oraz sprawozdania i komunikaty NFZ. Zakres i poziom szczegółowości obu źródeł był odmienny.

Dane sprzedażowe, przedstawiające liczbę sprzedanych opakowań leków, z wyróżnieniem poszczególnych preparatów, skompilowane z danymi dotyczącymi dawkowania leków, umożliwiają wyznaczenie zużycia wyrażonego w dawkach okresowych.

Z kolei dane prezentowane na stronach NFZ raportują bezpośrednio liczbę zrefundowanych opakowań leków (w okresie lipiec-październik 2012) lub pozwalają na wyznaczenie liczby sprzedanych jednostek (do czerwca 2012) po uwzględnieniu ich wyceny na podstawie odpowiednich katalogów NFZ.

W poniższej tabeli znajduje się porównanie danych sprzedażowych (I–XI 2012) oraz danych raportowanych przez Departament Gospodarki Lekami (VII–XI 2012) dostępnych na stronie NFZ. W celu wyznaczenia rocznej wielkości sprzedaży, dostępne dane przeskalowano proporcjonalnie na okres pełnego roku dla obu źródeł danych. Szczegółowe dane dotyczące wielkości sprzedaży leków według danych sprzedażowych znajdują się w pliku obliczeniowym analizy.

Tabela 28.
Liczba sprzedanych opakowań leków w roku 2012 – porównanie danych sprzedażowych oraz danych NFZ

Lek	EAN	Liczba opakowań (dane NFZ)		Liczba opakowań (dane sprzedażowe)
		VII–XI. 2012	2012	2012
Interferon α	5909990861118	5489,07	-	25 936
	5909990861217	25,00	-	176
	Razem	5 514	16 542	26 112
Interferon α 2a	5909990465118	2374,33	-	12 007
	5909990465316	1754,60	-	6 791
	5909990465415	1753,11	-	7 370
	Razem	5 882	17 646	26 168
Peginterferon α 2a	5909990881192	1847,49	-	-
	5909990881260	9304,09	-	-
	5909990984718	1812,25	-	-
	5909990984817	7460,84	-	-
	Razem	20 425	61 274	20 644
Lamiwudyna	5909990479610	5638,15	16 914	18 837
Tenofowir	5909990009589	1983,43	5 950	4 601
Adefowir	5909990009596	1189,80	3 569	4 359
Entekawir	5909990619177	725,54	-	-
	5909990619191	4752,12	-	-
	Razem	5 478	16 433	17 113

Jak wynika z przedstawionych danych, wyznaczona roczna sprzedaż leków w roku 2012 na podstawie dwóch analizowanych źródeł jest różna. Znaczące różnice widoczne są w zakresie sprzedaży interferonów. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono ewentualnych przyczyn rozbieżności w zakresie raportowania danych dotyczących sprzedaży interferonów.

W kolejnym etapie porównano dane sprzedażowe z danymi NFZ za okres od początku 2011 roku do połowy 2012. Ze względu na fakt, iż dane za rok 2012 nie dotyczą pełnego roku, zostały odpowiednio przeskalowane. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane raportowane na stronach NFZ dotyczące wartości refundacji dla poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B.

Tabela 29.
Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programie terapeutycznym/lekowym leczenia przewlekłego WZW B

Lek	Kod produktu jednostkowego	2011 [zł]	01.-06.2012 [zł]	Wycena punktowa za jednostkę
Interferon α	5.08.04.0000167	306 680	128 520	4,00
	5.08.04.0000166	3 094 560	1 486 840	4,00

Lek	Kod produktu jednostkowego	2011 [zł]	01.-06.2012 [zł]	Wycena punktowa za jednostkę
Peginterferon α 2a	5.08.04.0000191	84 109 346	39 732 164	0,45
Interferon α 2a	5.08.04.0000168	469 018	7 955	1,6783
Lamiwudyna	5.08.04.0000171	6 685 460	2 784 224	0,0098
Adefowir	5.08.04.0000200	10 579 561	4 627 749	0,6665 ^a
Entekawir	5.08.04.0000205	27 710 468	14 985 801	6,6652
Tenofowir	5.08.04.0000319	-	1 344 198	0,0232

a) wycena jednostki ADV od 4 kwietnia 2011 roku. Między 1 stycznia 2011 a 4 kwietnia wynosiła 0,7921; Koszt 1 punktu NFZ dla leków wynosi 10 zł

Sposób raportowania danych przez NFZ nie pozwala na wyznaczenie sprzedanej liczby poszczególnych opakowań leków. Istnieje natomiast możliwość porównania powyższych danych z danymi sprzedażowymi poprzez wyznaczenie zużycia w jednostkach. Szczegółowe obliczenia w tym zakresie znajdują się w pliku obliczeniowym analizy w zakładce „Dane sprzedażowe”. Liczbę sprzedanych jednostek leków na podstawie danych zaprezentowanych w Tabeli 29 wyznaczono poprzez podzielenie wartości wykonanych świadczeń przez odpowiedni koszt jednostki leku.

Koszt jednostki leku wyznaczono na podstawie odpowiednich katalogów NFZ dotyczących wyceny leków w programach terapeutycznych (lekowych) (Zarządzenie nr 70/2010/DGL [38] z późn. zmianami), zaś koszt punktu przyjęto na poziomie równym 10 zł. Od początku roku 2011 do 10 maja 2012 roku wycena poszczególnych leków nie zmieniła się, za wyjątkiem kosztu adefowiru, którego wycena zmieniła się na mocy zarządzenia z dnia 4 kwietnia 2011 roku (Tabela 29) [39]. Ze względu na przybliżony charakter przeprowadzonych obliczeń, przyjęto wycenę na poziomie do 10 maja 2012 roku.

Tabela 30.
Porównanie liczby sprzedanych jednostek leków w latach 2011–2012 na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych

Lek	Liczba sprzedanych jednostek (dane NFZ)		Liczba sprzedanych jednostek (dane sprzedażowe)	
	2011	2012	2011	2012
Interferon α2a	27 946 ^a	948 ^a	130 890	143 097
Interferon α	85 031	80 768	87 459	78 863
Peginterferon α2a	18 691	17 659	6 981	3 529
Lamiwudyna	68 218 979	52 552 843	72 590 000	52 742 836
Entekawir	415 748	449 673	451 395	484 282
Tenofowir	-	6 686 499	2 557 800	33 195 273
Adefowir	1 587 331	1 388 672	1 536 000	1 307 782

a) dotyczy sprzedaży w programach lekowych

W przypadku niektórych substancji liczba zużytych jednostek leków wyznaczona na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych prowadzi do znacząco różnych wyników: zwłaszcza w przypadku

zużycia interferonów oraz tenofowiru. Rozbieżności te mogą wynikać z faktu, iż roczne zużycie jednostek leków w roku 2012 zostało wyznaczone w oparciu o dane półroczne oraz przy założeniu stałej wyceny przez cały rok 2012. W rzeczywistości wycena poszczególnych leków w ciągu roku ulegała zmianie, co w konsekwencji może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania rocznej liczby zużytych jednostek. Warto zaznaczyć, iż porównanie danych za rok 2011, a więc gdy był dostępny pełny zestaw danych dla obu źródeł, nie generuje znacznych różnic w zakresie otrzymanych wyników.

Raportowana sprzedaż interferonów dotyczy nie tylko WZW B, ale również WZW C oraz chemioterapii. Z uwagi na rozbieżności w wielkości sprzedanych jednostek interferonów w zależności od przyjętego źródła danych, jak i trudności związane z oszacowaniem liczby jednostek przypadających wyłącznie na WZW B, w niniejszej analizie zrezygnowano z wykorzystania danych o sprzedaży interferonów do wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie. Do oszacowania tych wartości posłużyły dane dotyczące sprzedaży analogów nukleotydów/nukleozydów skompilowane z danymi dotyczącymi efektywności leczenia interferonami. Sposób przeprowadzenia obliczeń opisano kolejnych rozdziałach.

Z uwagi na dłuższy okres, jaki obejmują dane sprzedażowe, oraz biorąc pod uwagę wyżej opisane ograniczenia związane z wykorzystaniem danych dostępnych na stronach NFZ, w dalszych obliczeniach oparto się na danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego.

Obliczenia podstawowe

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów, w kolejnych krokach dokonano następujących kalkulacji:

1. Na podstawie danych sprzedażowych wyznaczono liczbę pacjentolat terapii przewlekłego WZW B w latach 2007–2012.
2. Na podstawie wyznaczonych pacjentolat oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku interferonami, entekawirem, adefowirem lub tenofowirem.
3. Na podstawie wyników badania dzienniczkowego skompilowanych z danymi sprzedażowymi wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w I oraz II linii leczenia.
4. Wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lamiwudyną (ogółem oraz w I/II linii leczenia).
5. Przeprowadzono prognozę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym w kolejnych latach analizy.
6. Zgonie z obecnie obowiązującym programem lekowym wszyscy dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) rozpoczynają leczenie od interferonów (o ile nie występują przeciwwskazania). Zgodnie z tym, wszyscy pacjenci leczeni jedynie interferonami nie są leczeni analogami nukleotydów/nukleozydów.

Ze względu na zmiany dokonane w programach leczenia przewlekłego WZW B obliczenia wymienione w punktach 2–4 przeprowadzono na lata 2008–2010. W dalszej części rozdziału zaprezentowano szczegółowy sposób przeprowadzenia obliczeń wraz z ich uzasadnieniem.

Na podstawie danych sprzedażowych obliczono liczbę pacjentolat dla każdego z analogów nukleotydów/nukleozydów stosowanych w leczeniu WZW B w kolejnych latach. Na podstawie analizy opakowań poszczególnych preparatów obliczono liczbę jednostek leku w pojedynczym opakowaniu. Na podstawie danych dotyczących dawkowania AN [9, 10, 23, 24, 27] wyznaczono liczbę dziennych dawek w opakowaniu, co pozwoliło na obliczenie czasu trwania leczenia w latach za pomocą jednego opakowania. Liczbę pacjentolat obliczono poprzez pomnożenie wyznaczonych wartości przez liczbę sprzedanych opakowań. Pacjentolata dla każdego z leków wyznaczono poprzez zsumowanie liczby pacjentolat dla każdego z preparatów w obrębie danego leku.

Szczegółowe obliczenia znajduje się w pliku obliczeniowym analizy. Poniżej (Tabela 31) zaprezentowano wyznaczoną liczbę pacjentolat w latach 2007–2012 dla lamiwudyny, entekawiru, tenofowiru oraz adefowiru.

Tabela 31.
Liczba pacjentolat terapii przewlekłego WZW B w latach 2007–2012 wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych

Lek	2007	2008	2009	2010	2011	2012
ETV	109	516	764	1021	1286	1407
LAM	1763	1806	2002	2087	1989	1445
ADV	126	280	338	397	421	358
TDF	0	0	2	19	37	378

W celu obliczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami w programie leczenia przewlekłego WZW B wyznaczone w poprzednim kroku obliczeniowym dane dotyczące pacjentolat terapii skompilowano z danymi pochodzącymi z badania dzienniczkowego przeprowadzonego przez firmę Synovate.

Zgodnie z wynikami tego badania dzienniczkowego w Polsce najczęściej stosowanymi lekami w pierwszym kwartale 2011 roku u pacjentów rozpoczynających terapię przewlekłego WZW B były: lamiwudyna (I linia leczenia) oraz entekawir (kolejne linie leczenia). Polska część badania objęła łącznie 293 pacjentów, spośród których 56% otrzymywało I linię leczenia.

W badaniu tym raportowano sprzedaż leku Truvada®, który nie jest finansowany ze środków publicznych. Dodatkowo lek ten stosowany jest wyłącznie u pacjentów z WZW B, którzy są zarażeni wirusem HIV. Z tego względu w dalszych obliczeniach nie uwzględniono udziałów tego leku.

Szczegółowe wyniki badania dzienniczkowego zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 32, Tabela 33). Ze względu na fakt, iż łączne udziały poszczególnych preparatów nie sumują się do 100%, odpowiednie wartości przeskalowano.

Tabela 32.
Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce na podstawie wyników badania dzienniczkowego

Lek	Udziały z badania			Udziały „dopasowane”		
	Ogółem	I linia leczenia	II linia leczenia	Ogółem	I linia leczenia	II linia leczenia
Peg INF α 2a	18%	29%	5%	18%	30%	5%
LAM	41%	58%	19%	41%	60%	18%
ETV	31%	6%	62%	31%	6%	60%
ADV	7%	1%	15%	7%	1%	15%
TDF	3%	3%	2%	3%	3%	2%
Inne (Truvada [®])	2%	2%	1%	-	-	-

Tabela 33.
Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki stosowane w leczeniu WZW B w Polsce w przeprowadzonym badaniu ankietowym

Lek	Udziały z badania według liczebności pacjentów		
	Ogółem ^a	I linia leczenia	II linia leczenia
Peg INF α 2a	52	48	6
LAM	118	96	24
ETV	90	10	77
ADV	20	2	19
TDF	9	5	2
Razem (bez Truvada [®])	289	161	128
Razem	293	164	129

a) Liczba pacjentów leczonych w I oraz II linii dla poszczególnych leków nie sumuje się do liczby pacjentów leczonych ogółem (wiersze tabeli) ze względu na dokonane zaskręglenia

W dniu 11 kwietnia 2011 roku miała miejsce zmiana w programach leczenia przewlekłego WZW B w Polsce (dwa programy połączono w jeden). Główna zmiana dotyczyła definicji pierwszej linii leczenia przeciwwirusowego – ustalono, że leczeniem pierwszoliniowym powinna być terapia interferonami. Przyjęto zatem, iż wyniki przeprowadzonego badania dzienniczkowego odzwierciedlają stan sprzed zmiany dokonanej w terapeutycznych programach zdrowotnych, w związku z czym wyznaczenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie przewlekłego WZW B na podstawie danych sprzedażowych oraz wyników badania dzienniczkowego będzie poprawnym jedynie do końca roku 2010 (ze względu na fakt, iż dane sprzedażowe dotyczą okresu pełnego roku, nie jest możliwe przeprowadzenie obliczeń od początku roku 2011 do daty zmiany w programie leczenia).

Zgodnie z wynikami badania dzienniczkowego jedynym interferonem stosowanym w leczeniu przewlekłego WZW B jest interferon pegylowany α 2a. W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonem pegylowanym α 2a wykorzystano dane z badania dzienniczkowego oraz dane dotyczące liczby pacjentolat terapii AN (z danych sprzedażowych, Tabela 31). Liczbę pacjentów leczonych interferonem pegylowanym α 2a obliczono jako iloczyn liczby

pacjentolat analogów nukleotydów/nukleozydów oraz odsetka pacjentów leczonych interferonem raportowanym w badaniu ankietowym, skorygowany o odsetek pacjentów stosujących AN (tzn. 18% / 88%).

W celu oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających terapię przewlekłego WZW B do końca roku 2010, w dalszym kroku obliczeniowym wyznaczono, w pierwszej kolejności liczbę pacjentów leczonych ogółem w danym roku, a następnie liczbę pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku (I linia leczenia) spośród leczonych ogółem.

Zgodnie z zapisami programów leczenia terapia interferonem nie może trwać dłużej niż 48 tygodnie. Dodatkowo po 12 tygodniach sprawdzana jest odpowiedź na leczenie, a w przypadku braku odpowiedzi stosowany jest lek kolejnej linii. Oznacza to, że oszacowana liczba pacjentolat jest niższa niż liczba pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto, że oszacowana liczba pacjentolat dla interferonów odpowiada liczbie leczonych pacjentów.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie entekawirem, adefowirem oraz tenofowirem w latach 2008-2010 wyznaczono zgodnie z poniższym przekształceniem:

$$RozpLecz_{Rok} = Pacjentolata_{RokPoprzedni} - Pacjentolata_{Rok},$$

gdzie:

- $RozpLecz_{Rok}$ oznacza liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku,
- $Pacjentolata_{RokPoprzedni}$ oznacza liczbę pacjentolat dla danego AN w roku poprzednim,
- $Pacjentolata_{Rok}$ oznacza liczbę pacjentolat dla danego AN w danym roku.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii wśród wszystkich rozpoczynających leczenie interferonem, entekawirem, adefowirem oraz tenofowirem oszacowano na podstawie danych z badania dzienniczkowego poprzez zastosowanie odpowiednich udziałów leków (Tabela 33). Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku poszczególnymi lekami przemnożono przez iloraz liczby pacjentów leczonych w I lub II linii przez liczbę wszystkich pacjentów leczonych poszczególnym lekiem:

$$RozpLeczI = \frac{RozpLecz_{Rok} \times LiczbaOsóbI}{(LiczbaOsóbI + LiczbaOsóbII)},$$

gdzie:

- $RozpLeczI$ oznacza liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii w danym roku,
- $RozpLecz_{Rok}$ oznacza liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku,
- $LiczbaOsóbI$ oznacza liczbę osób leczonych w I linii na podstawie badania dzienniczkowego (Tabela 34),
- $LiczbaOsóbII$ oznacza liczbę osób leczonych w II linii na podstawie badania dzienniczkowego (Tabela 34).

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w II linii leczenia interferonami, entekawirem, adefowirem lub tenofowirem obliczono jako różnicę między liczbą pacjentów rozpoczynających leczenie ogółem, a rozpoczynających leczenie terapią I linii.

Zgodnie z zapisami obowiązujących w latach 2008–2010 terapeutycznych programów zdrowotnych pacjenci rozpoczynający leczenie w II linii innymi niż lamiwudyna analogami nukleotydów/nukleozydów, powinni wcześniej otrzymywać terapię lamiwudyną. W związku z tym, w celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych lamiwudyną, przyjęto inną metodologię niż dla pozostałych leków.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lamiwudyną ogółem obliczono jako różnicę pacjentolat między kolejnymi latami (za pomocą pierwszego spośród opisanych powyżej przekształceń), zaś do tak wyznaczonej wartości dodano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie entekawirem, adefowirem, tenofowirem lub interferonem w II linii leczenia uwzględniając w ten sposób pacjentów, którzy ukończyli leczenie lamiwudyną w danym roku (zgodnie z zasadami programów terapeutycznych obowiązującymi w latach 2008–2010). Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lamiwudyną w I lub II linii wyznaczono analogicznie jak dla pozostałych leków, czyli z wykorzystaniem drugiego spośród opisanych powyżej przekształceń.

Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczowym analizy. W poniższych tabelach przedstawiono finalne wartości dotyczące liczby pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych oraz rozpoczynających leczenie, w tym rozpoczynających leczenie w I i II linii.

Tabela 34.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynająca leczenie w latach 2008-2010

Preparat	2008	2009	2010
Leczenie ogółem			
Peg INF α 2a	571	682	774
LAM	611	548	461
ETV	407	248	257
ADV	154	59	59
TDF	0	2	17
Razem	1743	1539	1568
I linia leczenia			
Peg INF α 2a	506	604	685
LAM	491	440	370
ETV	47	28	29
ADV	13	5	5
TDF	0	2	11
Razem	105	1079	1101

Preparat	2008	2009	2010
II linia leczenia			
Peg INFα 2a	65	78	88
LAM	120	108	91
ETV	361	220	228
TDF	141	54	54
ADV	0	1	6
Razem	688	460	467

Jak wynika z dostępnych danych, w latach 2008–2010, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii leczenia zwiększała się w sposób liniowy (Wykres 1). W kolejnym kroku, metodą regresji liniowej wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2013–2015. Otrzymane wartości znajdują się w Tabeli 35.

Wykres 1.

Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie w I linii leczenia w latach 2008–2010

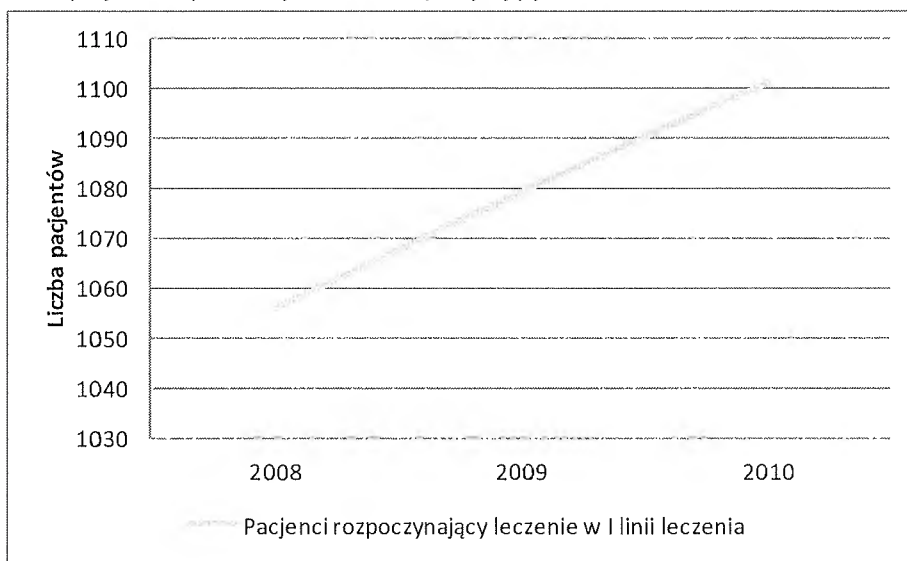


Tabela 35.

Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie w pierwszej linii w latach 2013–2015 – analiza podstawowa

Parametr	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynająca terapię interferonami	1170	1193	1216

Zgodnie z obowiązującym obecnie programem leczenia przewlekłego WZW B, w pierwszej kolejności stosuje się interferony. A zatem wyznaczona metodą regresji liczbą pacjentów rozpoczynająca

leczenie w latach 2013–2015, jest tożsama z liczbą pacjentów, którzy rozpoczną leczenie interferonami.

Obliczenia alternatywne dotyczące liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami na podstawie danych sprzedażowych oraz wyników badania dzienniczkowego związane jest z przyjęciem szeregu opisanych założeń. Oprócz opisanych powyżej oszacowań przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych:

- rejestr zachorowań na WZW B prowadzony przez NIZP-PZH,
- lista oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej.

Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami na podstawie powyższych źródeł danych wykorzystano w obliczeniach analizy wrażliwości.

Obliczenia alternatywne – rejestr zachorowań

Zgodnie z definicją populacji docelowej w niniejszej analizie, jak i treścią obowiązującego programu lekowego, do leczenia interferonami kwalifikować się będą pacjenci z przewlekłym WZW B. Dane dotyczące liczby nowych przypadków, raportowane przez NIZP-PZH raportują dane dotyczące liczby nowych zachorowań w podziale na ostre lub przewlekłe WZW B od początku roku 2005. W raportach rocznych dotyczących epidemiologii chorób zakaźnych za lata 2005–2008 raportowane są comiesięczne statystyki wskazujące liczbę nowych przypadków przewlekłego WZW B [40–43]. Ponadto od połowy roku 2008 dostępne są dwutygodniowe meldunki epidemiologiczne [44]. Na potrzeby analizy zebrano dane dotyczące nowych przypadków przewlekłego WZW B w latach 2005–2012 w kolejnych miesiącach. Dla danych od połowy 2008 roku skumulowano dane z raportów dwutygodniowych.

Tabela 36.
Liczba nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce w latach 2005–2012 na podstawie danych NIZP-PZH

Miesiąc	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Styczeń	67	71	102	74	80	65	82	106
Luty	98	103	104	79	105	117	130	127
Marzec	101	101	103	101	129	154	107	141
Kwiecień	95	82	92	112	98	126	106	138
Maj	84	94	81	56	90	134	122	135
Czerwiec	112	92	79	79	93	136	121	107
Lipiec	106	94	69	86	110	121	150	134
Sierpień	89	115	86	85	104	123	109	95
Wrzesień	67	92	90	85	128	136	105	113
Październik	70	78	102	101	134	116	156	126

Miesiąc	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Listopad	86	131	96	106	108	127	123	144
Grudzień	103	132	86	111	97	150	168	127
Razem	1078	1185	1090	1075	1276	1505	1479	1493

Dane dotyczące zapadalności na przewlekłe WZW B dotyczą zarówno przypadków zdiagnozowanych u dzieci, jak i dorosłych. Do rozpoczęcia leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów kwalifikują się wyłącznie pacjenci dorośli. W związku z tym, na podstawie danych z raportów rocznych, w których raportowano liczbę nowych przypadków w podziale na grupy wiekowe, obliczono, jaki odsetek nowych przypadków przewlekłego WZW B stanowią osoby dorosłe. Dodatkowo, ze względu na poczynione w dalszej części założenie, (rozdz. 12.2.3, punkt 4) przyjęto, iż należy uwzględnić także pacjentów w wieku 17 lat, bowiem po niepowodzeniu rocznej terapii interferonami będą oni mogli rozpocząć leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów. Dla nowych przypadków raportowanych w grupie wiekowej 15–19 lat przyjęto, iż 60% z nich dotyczy osób powyżej 17. roku życia (przy założeniu proporcjonalnego rozkładu pacjentów ze względu na wiek). Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej. Ze względu na fakt, iż obecnie nie są dostępne dane za rok 2012, przyjęto, że odsetek pacjentów dorosłych wśród nowozdiagnozowanych przypadków będzie identyczny, jak w roku 2011.

Tabela 37.
Odsetek dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW B wśród nowozdiagnozowanych

Parametr	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Razem	1078	1185	1090	1075	1276	1505	1479
Dorośli	958	1067	1004	1005	1196	1414	1400
Odsetek w wieku 17 lat i więcej wśród nowozdiagnozowanych	88,8%	90,0%	92,1%	93,5%	93,7%	93,9%	94,7%

Kompilując dane dotyczące odsetka pacjentów dorosłych wśród pacjentów nowozdiagnozowanych z całkowitą liczbą nowych przypadków, wyznaczono liczbę nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce wśród osób dorosłych.

W kolejnym kroku metodą regresji liniowej oszacowano liczbę nowych pacjentów z przewlekłym WZW B w kolejnych miesiącach począwszy od stycznia 2013 roku. Następnie uzyskane wartości skumulowano do rocznej liczby nowych przypadków w latach 2013–2015. Otrzymane wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce w latach 2013–2015 rozpoczynająca leczenie interferonami oszacowana na podstawie danych dotyczących zapadalności w Polsce

Parametr	2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B rozpoczynający terapię interferonami (w wieku 17 lat i więcej)	1 528	1 604	1 681

Zgodnie z programem lekowym oraz przyjętym założeniem, że terapia interferonami trwa rok, wszyscy pacjenci z nowozdiagnozowaną chorobą rozpoczynać będą leczenie interferonami w ramach programu lekowego, zaś w przypadku niepowodzenia tej terapii kwalifikować się będą do dalszego leczenia analogami nukleotydu/nukleozydu.

Obliczenia alternatywne – lista oczekujących

Kolejnym źródłem danych, na podstawie którego istnieje możliwość oszacowania liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia analogami nukleotydu/nukleozydu, jest prowadzony przez NFZ rejestr „Listy oczekujących na świadczenie opieki zdrowotnej”. Dane raportowane w rejestrze pozwalają na wyznaczenie osób oczekujących oraz skreślonych z listy oczekiwania dla świadczenia „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”.

W momencie przeprowadzania analizy na stronach NFZ [21] dostępne do pobrania były dane ze wszystkich ośrodków na koniec października lub listopada 2012 roku, w zależności od ośrodka. Ponadto na stronie głównej rejestru [22] raportowano dane ze wszystkich ośrodków aktualne na koniec grudnia 2012 lub stycznia 2013. Szczegółowa analiza dostępnych danych wskazuje, że październik/listopadzie 2012 roku z powodu wykonania świadczenia zostało skreślonych łącznie 60 pacjentów oczekujących na jego wykonanie, natomiast grudniu 2012 (styczniu 2013) liczba ta wyniosła 64 pacjentów.

Tabela 39.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie na podstawie rejestru kolejek NFZ

Parametr	Październik lub listopad 2012	Grudzień 2012 lub styczeń 2013
Liczba osób skreślonych w ciągu poprzedniego miesiąca z powodu wykonania świadczenia „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”	60	64

Zgodnie z zapisem programu lekowego, kwalifikacja pacjenta do leczenia odbywa się tylko raz. W przypadku pacjentów rozpoczynających kolejne linie terapii nie następuje kolejna kwalifikacja do programu. Przyjęto zatem, iż dane prezentowane w rejestrze kolejkowym NFZ dotyczą wyłącznie pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami.

Na tej podstawie wyznaczono, że we wszystkich ośrodkach leczenia przewlekłego WZW B w Polsce w ciągu dwóch miesięcy, dla których dostępne były dane, leczenie interferonami rozpoczęło

124 pacjentów. Przyjęto założenie, iż liczba ta nie zmienia się w przeciągu roku, a zatem w ciągu całego roku leczenie interferonami rozpoczyna 744 pacjentów. Ze względu na niewielką liczbę danych nie dokonywano prób oszacowania liczby pacjentów w kolejnych latach i przyjęto, iż utrzymuje się ona na niezmiennym poziomie.

Tabela 40.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce w latach 2013–2015 rozpoczynająca leczenie interferonami oszacowana na podstawie danych dotyczących listy oczekujących na świadczenia zdrowotne

Parametr	2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B rozpoczynający terapię interferonami	744	744	744

Oszacowania na podstawie rejestru kolejek NFZ liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy nie otrzymywali dotychczas leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów jest znacznie niższa niż na podstawie pozostałych źródeł danych. W związku z czym została wykorzystana w wariancie minimalnym analiza wrażliwości. Jednocześnie warto zaznaczyć, iż z kilku ośrodków prowadzących leczenie nie zostały zebrane dane, a zatem faktyczna liczba pacjentów skreślonych z listy oczekujących może być większa, niż wskazują na to dostępne dane.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie sposobu kalkulacji liczebności populacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce dotychczas nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów. Oszacowania dokonane na podstawie alternatywnych źródeł danych zostały wykorzystane w wariancie maksymalnym oraz minimalnym analizy wrażliwości.

Tabela 41.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynających leczenie interferonami w latach 2013–2015 – analiza wrażliwości

Parametr	Warłant	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B rozpoczynająca terapię interferonami	Podstawowy	1 170	1 193	1 216
	Maksymalny (A1)	1 528	1 604	1 681
	Minimalny (A2)	744	744	744

12.2.2.2. Odsetek pacjentów z HBeAg(-)

W celu określenia odsetka pacjentów z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem HBeAg w Polsce przeanalizowano badania odnalezione w ramach przeszukania baz informacji medycznych na potrzeby analizy ekonomicznej. Ponadto przeprowadzono dodatkowe przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) w celu odnalezienia badań przeprowadzonych w warunkach polskich.

Ze względu na definicję populacji docelowej do analizy włączono jedynie badania przeprowadzone w populacji pacjentów bez wcześniejszego leczenia. Wykluczano publikacje w przypadku dublowania się badanych grup pacjentów. Ponadto odrzucano publikacje, w których badaną grupę stanowili

wyłącznie pacjenci z marskością wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym. Biorąc pod uwagę wymienione kryteria, znalezione dane odnaleziono w 13 badaniach zagranicznych oraz w 3 badaniach przeprowadzonych w Polsce.

Tabela 42.
Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBsAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN

Publikacja	Kraj	Liczba osób w badaniu ^a	Odsetek HBsAg (-)
Badania polskie			
Grabarczyk 2010 [14]		123	89,43%
Kołąkowska-Radzka 2010 [15]	Polska	108	57,41%
Ślusarczyk 2006 [45]		65	16,92%
Średnia z badań polskich			61,82%
Badania zagraniczne			
Chen 2006a [46]	Tajwan	3653	84,53%
Chen 2006 [47]	Chiny	2662	55,94%
Tong 2006 [48]	USA	289	41,52%
Yu 1997 [49]	Tajwan	1506	80,28%
Chan 2004 [50]	Chiny	426	63,15%
Fattovich 1991 [51]	Włochy	105	36,19%
Fattovich 2002 [52]	Europa	161	72,05%
Ikeda 1998 [53]	Japonia	555	30,27%
Liaw 1988 [54]	Tajwan	684	25,58%
Park 2007 [55]	Korea	188	27,66%
Xu 2003 [56]	Chiny	280	61,79%
Yuen 2005 [57]	Chiny	3233	60,59%
Sherman 1995 [58]	Kanada	1047	76,79%
Średnia z badań zagranicznych			65,24%

a) uwzględniono pacjentów, dla których były dostępne dane dotyczące statusu HBsAg

Odnalezione badania, zarówno polskie, jak i zagraniczne, charakteryzują się znacznym rozrzutem w zakresie rozważanego odsetka. Wśród badań zagranicznych wynosił on od 25,58% (Liaw 1988) do 84,53% (Chen 2006a). Z kolei w badaniach polskich odsetek ten mieści się w zakresie od 16,92% (Ślusarczyk 2006) do 89,43% (Grabarczyk 2010).

Biorąc pod uwagę znaczne rozbieżności w zakresie odsetka pacjentów z HBsAg(-) zarówno w badaniach polskich, jak i zagranicznych, zdecydowano się na wyznaczenie odsetka pacjentów wyłącznie na podstawie badań polskich. Jednocześnie warto zaznaczyć, że w przypadku wyznaczenia średniego odsetka na podstawie zarówno badań polskich, jak i zagranicznych, otrzymywane wartości są zbliżone.

W trakcie prac nad analizą odnaleziono dane wskazujące, iż odsetek pacjentów z HBeAg(-) w Polsce może wynosić około 80% [59]. Z tego względu w dalszych obliczeniach zdecydowano się nie uwzględniać wyników badania Ślusarczyk 2006 wskazującego, iż odsetek ten jest znacznie niższy. Pozostałe dwa badania dawały bliższe wyniki w zakresie odsetka pacjentów HBeAg(-).

Finalnie odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydu/nukleozydu wyznaczono na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów w dwóch badaniach (Grabarczyk 2010 [14], Kołakowska-Radzka 2010 [15]) jako średnią ważoną, gdzie wagami były liczebności grup w poszczególnych badaniach.

Tabela 43.
Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN w analizie BIA

Parametr	Wartość
Odsetek HBeAg (-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczonych analogami nukleotydu/nukleozydu	74,46%

12.2.2.3. Pacjenci u których terapia interferonami zakończyła się niepowodzeniem

Terapia interferonami może trwać maksymalnie 48 tygodnie. Po tym czasie część pacjentów zostaje całkowicie wyleczonych, po czym zostają wyłączeni z programu. Pozostali pacjenci otrzymują terapię lekiem kolejnej linii. Do oszacowania odsetka pacjentów, u których terapia interferonami była nieskuteczna, wykorzystano dane z badania Marcellin 2004 [16]. W badaniu tym porównywano skuteczność interferonu pegylowanego $\alpha 2a$ w monoterapii, interferonu pegylowanego $\alpha 2a$ w skojarzeniu z lamiwudyną oraz lamiwudyny u pacjentów HBeAg(-). Po 48 tygodniach terapii pacjenci zostali poddani 24 tygodniowej obserwacji. Wśród pacjentów leczonych interferonem pegylowanym $\alpha 2a$ w monoterapii, 63% pacjentów uzyskało niewykrywalny poziom wirerii, tzn. poniżej 400 kopii/ml. Po kolejnych 24 tygodniach obserwacji niewykrywalny poziom wirerii utrzymywał się u 19% pacjentów. W analizie przyjęto, że wartość ta oznacza odsetek pacjentów, u których terapia interferonami jest skuteczna i w konsekwencji nie będą stosowali AN. Oznacza to, że 81% pozostałych pacjentów nadal ma wykrywalny poziom replikacji wirusa, a tym samym potrzebuje dalszego leczenia.

Tabela 44.
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia interferonami

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów, u których terapia interferonami zakończyła się niepowodzeniem	81,00%

12.2.3. Synteza danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii entekawirem skompilowano dane przedstawione w poprzednim rozdziale. Liczebność populacji docelowej oszacowano zgodnie z poniższą metodyką:

1. oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami w latach 2013–2015,
2. spośród pacjentów leczonych interferonami wyodrębniono pacjentów z HBeAg(-),
3. oszacowano odsetek pacjentów HBeAg(-), u których terapia interferonem była nieskuteczna,
4. liczebność populacji docelowej w danym roku stanowią pacjenci z HBeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonem w roku poprzednim.

W poniższej tabeli został przedstawiony sposób szacowania liczebności populacji docelowej wraz z wartościami przyjętych parametrów (określonych według metodyki opisanej w poprzednich rozdziałach).

Tabela 45.
Prognoza liczebności populacji docelowej na lata 2014–2015 – analiza podstawowa

Populacja	Wartość	Źródło	Prognoza		
			2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B rozpoczynający leczenie	x	Dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego [12], Badanie „HBV Monitor Q1 2011” [13]	1170	1193	1216
Pacjenci z HBeAg(-)	74,46%	Badania polskie [14, 15]	871	888	905
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonami	81%	Marcellin 2004 [16]	706	719	733
Populacja docelowa – pacjenci HBeAg(-) rozpoczynający leczenie AN				706	719

Oprócz wartości średnich (analiza podstawowa) wyznaczono również zakresy zmienności dla oszacowanej liczebności populacji docelowej. Szczegółowe podsumowanie założeń znajduje się w rozdziale 12.1. W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowania liczebności populacji docelowej na potrzeby analizy wrażliwości.

Tabela 46.
Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości

Wariant	2014	2015
Analiza podstawowa	706	719
Wariant A1	921	968
Wariant A2	449	449

12.3. Epidemiologia WZW B

WZW B jest chorobą zakaźną o jednym z największych współczynników rozpowszechnienia na świecie, przy czym jej zachorowalność oraz rozpowszechnienie wykazują istotne zróżnicowanie w zależności od regionu geograficznego. Największą zapadalność odnotowuje się w krajach wschodniej Europy, Afryce, Ameryce Południowej oraz na wyspach Oceanu Spokojnego. W regionach słabo rozwiniętych najczęściej do zakażenia dochodzi podczas porodu lub we wczesnym dzieciństwie. W krajach o niskiej endemii przyczyną zakażenia są najczęściej kontakty seksualne oraz zanieczyszczone igły stosowane przez osoby uzależnione. [60, 61]

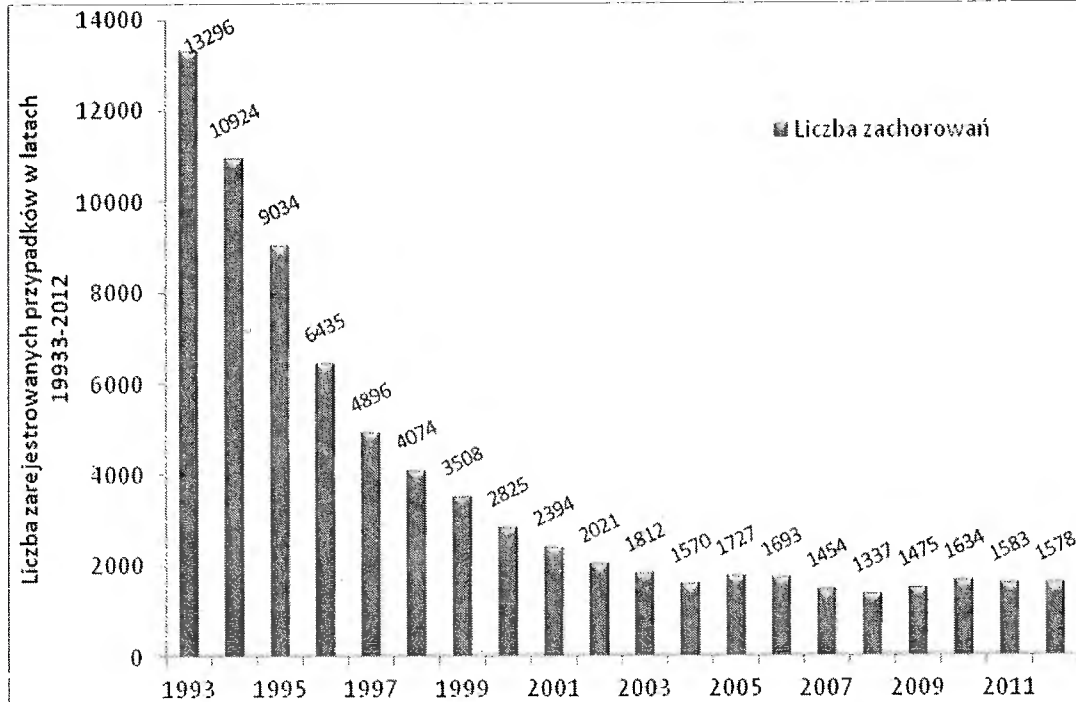
Szacuje się, że około 2 mld ludzi na świecie miało kontakt z WZW B, co stanowi niemal 1/3 populacji. Liczba przewlekle zakażonych sięga 350-400 milionów, z czego około 150 mln żyje w Chinach i Indiach [61, 62]. Znaczny odsetek przewlekle zakażonych występuje również w innych krajach południowo-wschodniej Azji oraz zachodniego Pacyfiku (Indonezja, Filipiny, Wietnam, Tajlandia, Tajwan, Korea Południowa). [62]

W Europie rozpowszechnienie WZW B różni się w zależności od regionu geograficznego. Zgodnie z wynikami przeglądu przeprowadzonego przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w roku 2010 [63] w którym zebrano dane dotyczące chorobowości WZW B w 15 państwach europejskich, wynosi ona w populacji ogólnej od około 0,1% (Holandia) do około 7% (Turcja). Wyniki przeprowadzonego przeglądu wskazują, iż kraje Europy Zachodniej cechują się niską endemią i rozpowszechnieniem choroby, natomiast kraje należące do regionu Morza Śródziemnego oraz obszary Europy Środkowo-Wschodniej to kraje obszary o umiarkowanej endemii [36].

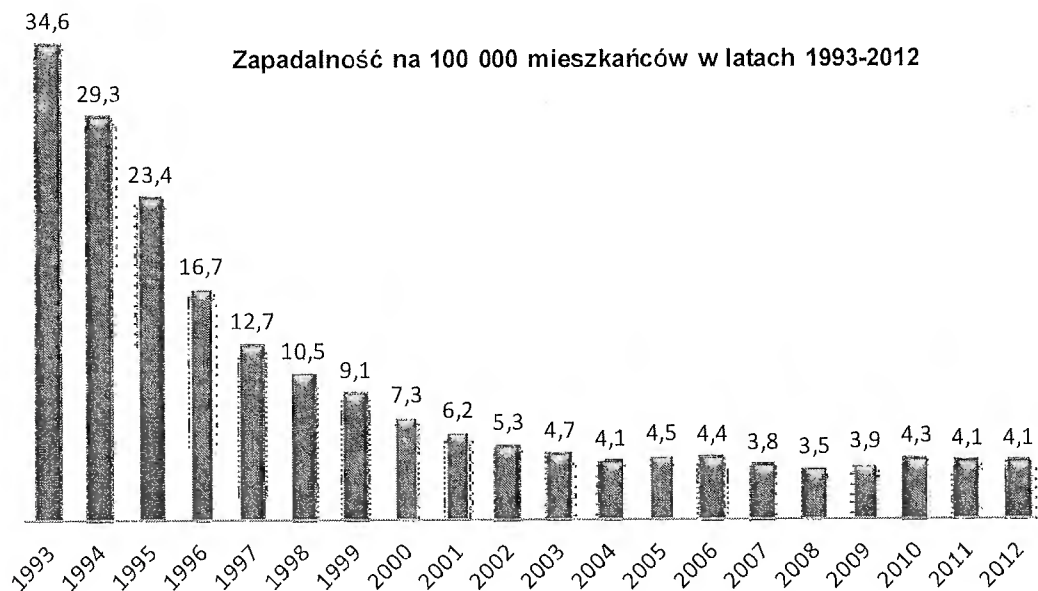
Zdaniem ekspertów, w Polsce liczba zakażonych szacowana jest na około 400–600 tys. osób, co oznacza, że rozpowszechnienie tej choroby w populacji ogólnej wynosi około 1,5% [64, 65] i kwalifikuje nasz kraj do obszarów o umiarkowanej endemii (rozpowszechnienie od 1 do 8%).

Rejestr zachorowań na WZW B w Polsce działa od roku 1979. Raporty publikowane przez NIZP-PZH dostarczają dokładnych danych na temat zapadalności na przestrzeni ostatnich lat. Od roku 2005 gromadzone są informacje na temat liczby nowych zakażeń z podziałem na przypadki ostre i przewlekłe. Do roku 1993 zapadalność na WZW B w Polsce wynosiła ~35/100 000 osób i należała do najwyższych w Europie [66]. W celu zapobiegania i zmniejszania zachorowalności w roku 1993 wprowadzono program intensywnego zapobiegania i zwalczania WZW B. Dzięki rozpowszechnieniu profilaktyki w kolejnych latach liczba nowych zachorowań zmniejszyła się do poziomu poniżej 5,0/100 000 mieszkańców po roku 2002.

Wykres 2.
Liczba nowych zachorowań na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [40–44, 66–69]



Wykres 3.
Współczynniki zapadalności na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [40–44, 66–69]

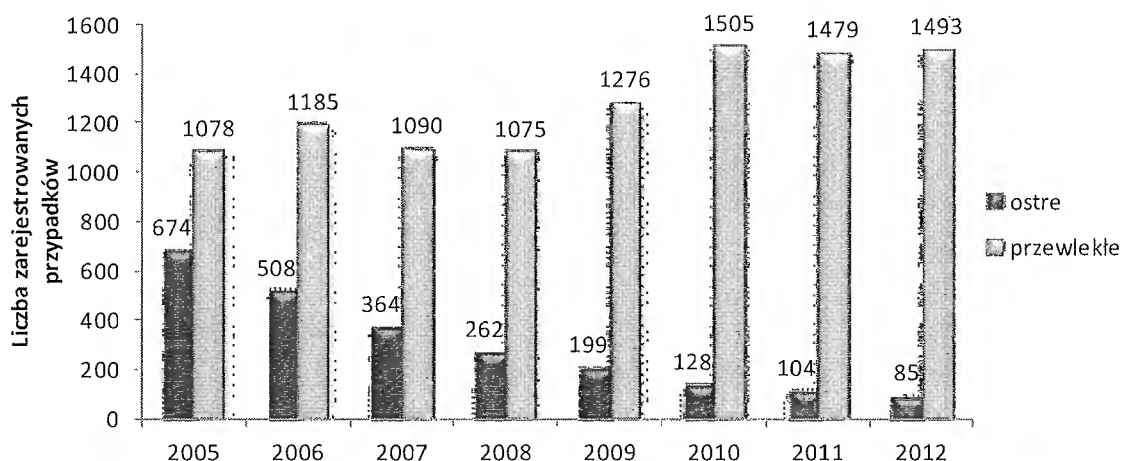


Po roku 2004 po raz pierwszy odnotowano wzrost liczby zakażeń WZW B. Kolejne lata wykazały, że zdecydowana tendencja spadkowa zaobserwowana w poprzednich latach zaczyna się stabilizować. Zmiana trendu w ostatnich latach wskazuje, że nie należy spodziewać się dalszej poprawy na drodze realizowanego problemu. Jednocześnie prawdopodobną przyczyną niewielkiego wzrostu

zachorowalności po roku 2004 może być zmiana sposobu prezentacji materiałów statystyczno-epidemiologicznych dotyczących WZW B wprowadzona od roku 2005 zgodnie z sugestiami Komisji Europejskiej. [70]

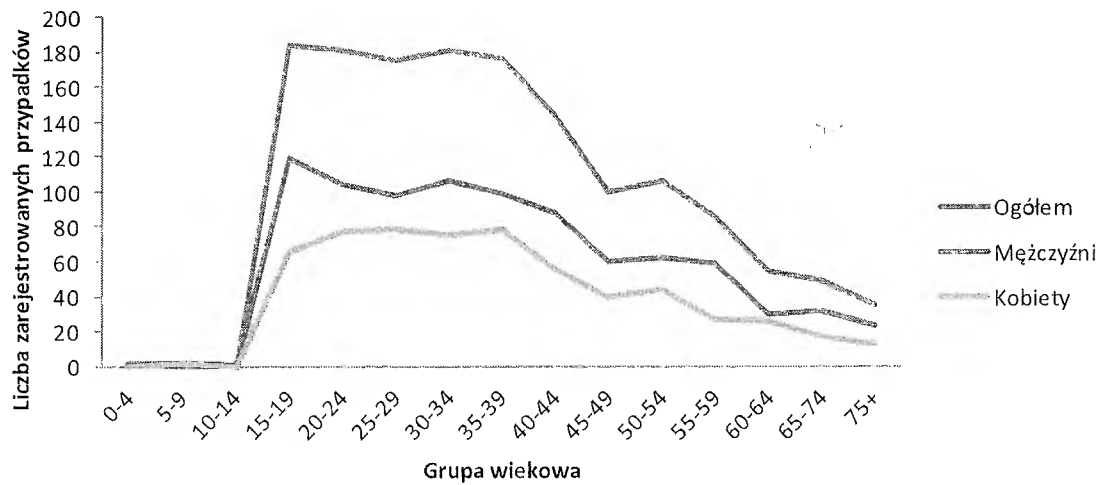
Od roku 2005 raporty NIZP-PZH [40–43, 67–69] prowadzą oddzielną rejestrację przypadków ostrego oraz przewlekłego WZW B. Na tej podstawie można stwierdzić, że widoczna jest tendencja spadkowa zachorowań ostrych oraz utrzymywanie się zachorowań przewlekłych na stałym poziomie w okresie 2005–2008. W roku 2009 po raz pierwszy zaobserwowano wyraźny wzrost liczby zachorowań przewlekłych.

Wykres 4.
Liczba nowych zachorowań na ostre i przewlekłe WZW B w Polsce w latach 2005–2012



Według danych z roku 2011 [69], zapadalność na WZW B u niemowląt i dzieci do 14 roku życia jest niewielka. Stosunkowo niska liczba zachorowań wśród dzieci do 10. roku życia wynikają z tego, że wszystkie noworodki urodzone po 1994 roku w Polsce zostały objęte obowiązkowymi szczepieniami przeciwko WZW B. [71] Najwyższą liczbę nowych przypadków WZW B zanotowano w grupach wiekowych od 15 do 39 roku życia. Najwyższą zapadalność na 100 000 mieszkańców odnotowano w grupach wiekowych 15–19 lat oraz 35–39 lat. Ponadto dane wskazują, iż więcej nowych przypadków WZW B dotyczyło mężczyzn niż kobiet.

Wykres 5.
Liczba nowych zachorowań typu B w Polsce w roku 2011 roku w podziale na płeć i grupy wiekowe



Wykres 6.
Współczynniki zapadalności na WZW B w Polsce w roku 2011 w podziale na płeć i grupy wiekowe

