

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

TENOFOWIR (VIREAD®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM OZNACZENIEM ANTYGENU HBe

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 20.11.2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

[REDACTED]

metodyka, analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej,

[REDACTED]

metodyka, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17 A
06-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Paweł Mierzejewski

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniania	16
1.5. Założenia analizy	17
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	21
2.2. Forma analizy	22
2.3. Perspektywa analizy	22
2.4. Horyzont czasowy analizy	22
2.5. Populacja docelowa	23
2.6. Interwencje uwzględnione w analizie	27
2.7. Udziały leków w terapii przewlekłego WZW B	27
2.8. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego	30
2.9. Przebieg choroby w populacji docelowej	31
2.10. Pomiar kosztów	32
2.11. Analiza wrażliwości	38
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	40
3.1. Populacja docelowa	40
3.2. Wydatki płatnika	42
3.3. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	46
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	48
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	48
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	48
5. PODSUMOWANIE	50
6. WNIOSKI	53
7. DYSKUSJA	54

8. OGRANICZENIA.....	56
9. BIBLIOGRAFIA	57
10. SPIS ELEMENTÓW	60
10.1. Spis tabel	60
10.2. Spis rysunków	61
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	62
12. ANEKS	64
12.1. Analiza wrażliwości	64
12.2. Populacja docelowa	69

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>)
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>)
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
PGE HBV	Polska Grupa Ekspertów w zakresie wirusowego zapalenia wątroby typu B (<i>Polish Group of Experts on Hepatitis B Virus</i>)
TDF	Tenofovir (<i>Tenofovir</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 finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru (produkt leczniczy Viread®) w terapii pierwszoliniowej analogami nukleozydów/nukleotydów (AN) przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)). Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że tenofovir będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) zmodyfikowanego w sposób umożliwiający jego stosowanie we wnioskowanej populacji pacjentów. Stosowny projekt zapisów programu lekowego stanowi załącznik niniejszej analizy.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki dla obydwu rozważanych perspektyw są jednakowe (pacjent nie ponosi kosztów leczenia w ramach programu lekowego), dlatego przedstawiono je bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że tenofovir (TDF) będzie finansowany w populacji docelowej począwszy od 1 stycznia 2014 roku.

Populację docelową dla TDF stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN. Definicja ta została przyjęta na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego i jest zgodna z definicją populacji pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) leczonych LAM w ramach obowiązującego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego, danych zaczerpniętych z pracy Adamczyk 2012, charakterystyk początkowych pacjentów z przewlekłym WZW B odnalezionych w polskich badaniach obserwacyjnych oraz wyników badania randomizowanego Marcellin 2004 dotyczących skuteczności terapii interferonami u pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-). W analizie wrażliwości przeprowadzono dodatkowe oszacowania na podstawie danych z polskiego rejestru chorób zakaźnych prowadzonego przez NIZP-PZH i serwisu kolejkowego NFZ.

Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach. W pierwszej opcji w scenariuszu aktualnym zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTM wydanymi dla rozważanego problemu zdrowotnego założono, że u wszystkich pacjentów w I linii leczenia AN stosowana jest terapia entekawirem (ETV). W drugiej opcji w scenariuszu aktualnym zgodnie z obowiązującym programem leczenia przewlekłego WZW B założono, że terapią stosowaną w I linii leczenia AN jest lamiwudyna. Niezależnie od opcji analizy w scenariuszu prognozowanym przyjęto, że lekiem stosowanym w I linii leczenia AN jest TDF. W obu scenariuszach analizy w II oraz III linii leczenia AN uwzględniono odpowiednio: monoterapie z zastosowaniem pozostałych AN (za wyjątkiem LAM) oraz terapie skojarzone analogu nukleotydu i analogu nukleozydu. Rozkład pacjentów między poszczególnymi liniami leczenia, powikłaniami choroby (w tym wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem

wątrobowokomórkowym, przeszczepem wątroby, stanem po tym zabiegu i zgonem) przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na leki oraz koszty związane z monitorowaniem terapii i leczeniem powikłań przewlekłego WZW B. Koszty leków zaczerpnięto z obowiązującego wykazu leków refundowanych. Zgodnie z aktualnym stanem prawnym dla każdego z leków AN uwzględniono osobną grupę limitową. Takie samo podejście zastosowano w przypadku TDF. Kwartalny koszty monitorowania terapii wyznaczono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Na potrzeby analizy wyznaczono kwartalny koszty terapii poszczególnymi lekami z grupy AN oraz oszacowano miesięczne koszty stosowania AN w terapii II i III linii. Koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w opracowanej analizie ekonomicznej (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) lub na podstawie założeń w niej przyjętych (okres po przeszczepie wątroby).

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015.

W scenariuszu aktualnym w opcji I liczba pacjentów w I linii leczenia AN wyniesie 649 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1036 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1189 pacjentów na koniec 2015 roku. W opcji II liczba pacjentów w I linii leczenia AN wyniesie 683 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1077 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku. U żadnego z pacjentów u których rozpoczęto I linie leczenia nie będzie stosowana terapia TDF.

W scenariuszu prognozowanym liczba pacjentów w I linii leczenia AN wyniesie 685 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku.

Scenariusz aktualny – opcja I

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

Scenariusz aktualny – opcja II

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz prognozowany

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne – opcja I

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne – opcja II

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości – opcja I i opcja II

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej mają niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2) oraz, w przypadku opcji I, niepewność w zakresie udziałów leków w rynku w scenariuszu prognozowanym (wariant B1). W analizie opracowanej dla opcji I wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant B1 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika. W analizie opracowanej dla opcji II wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant A2 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika

W przypadku uwzględnienia skrajnych wartości parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (wariant E1 i E2) mają miejsce zmiany wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie, których kierunki są przeciwne. W przypadku uwzględnienia wariantu E1 ma miejsce spadek wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy, natomiast w przypadku uwzględnienia wariantu E2 ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych w drugim roku refundacji. Pozostałe z uwzględnionych wariantów nie wpływają znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy lub ich wpływ jest niewielki.

Wnioski końcowe

Wpływ pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru w terapii pierwszoliniowej AN przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z HBeAg(-) jest ściśle uzależniony od założeń przyjętych w zakresie schematów terapeutycznych stosowanych w przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego ocenianej technologii medycznej.

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 tenofoviru (produkt leczniczy Viread®) w terapii pierwszoliniowej analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)). Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że tenofovir będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) [1] zmodyfikowanego w sposób umożliwiający jego stosowanie we wnioskowanej populacji pacjentów. Stosowny projekt zapisów programu lekowego [2] stanowi załącznik niniejszej analizy.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B, rozwijające się u części pacjentów zakażonych HBV, cechuje się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, upośledzeniem jej funkcji metabolicznych oraz zwiększoną replikacją wirusa. Przewlekłe WZW B jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Choroba zwykle ma przebieg bezobjawowy, natomiast jeśli występują objawy to są to zwykle: uczucie zmęczenia, obniżony nastrój, powiększona wątroba w badaniu fizykalnym, a w ciężkich przypadkach stała lub okresowa żółtaczka. [3, 4] Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie poziomu replikacji wirusa (HBV DNA) oraz obecności cech zapalenia wątroby stwierdzanych w badaniach czynnościowych (ALT, AST) i histopatologicznych (biopsja wątroby). [3]

Kryteria diagnostyczne przewlekłego WZW B obejmują:

- obecność antygenu HBs powyżej 6 miesięcy,
- poziom replikacji HBV DNA $> 20\,000$ IU/ml (10^5 kopii/ml) u pacjentów HBeAg(+) lub HBV DNA $> 2\,000$ – $20\,000$ IU/ml (10^4 – 10^5 kopii/ml) w przypadku braku HBeAg,
- aktywność aminotransferaz: alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) podwyższona stale lub okresowo,
- przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne stwierdzone w biopsji wątroby. [3, 5]

U większości pacjentów zakażonych wirusem HBV dochodzi do samoistnego wyleczenia w ciągu 6 miesięcy. Ryzyko rozwoju przewlekłej infekcji jest ściśle związane z funkcjonowaniem układu odpornościowego i sięga około 90% u niemowląt urodzonych przez kobiety o statusie HBeAg(+). [6] Prawdopodobieństwo przewlekłania ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem zakażonego. W przypadku

dzieci w wieku 1–5 lat obniża się ono do około 30%, a wśród osób dorosłych wynosi od 2% do 10% zakażonych. [6, 7]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B związane jest ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, niewyrównanej niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Szacuje się, że powikłania te występują nawet u 15–40% chorych z przewlekłe zakażonych. [8]

Głównym celem leczenia większości chorób jest całkowite wyleczenie, a w przypadku chorób infekcyjnych - eliminacja czynnika chorobotwórczego. [9] Całkowite wyparcie HBV jest jednak niemożliwe przy użyciu obecnie dostępnych metod leczenia, gdyż jego materiał genetyczny rezyduje w komórkach wątroby przez cały okres życia osoby zakażonej. Mając to na względzie, głównym celem terapii WZW B staje się poprawa w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych związanych z rozwojem choroby i wystąpieniem powikłań, do których należą:

- wydłużenie przeżycia,
- redukcja ryzyka rozwoju marskości wątroby,
- redukcja ryzyka wystąpienia niewyrównanej niewydolności wątroby,
- redukcja ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. [9]

1.3. Stan aktualny

Obecnie leczenie przeciwwirusowe u pacjentów z przewlekłym WZW B finansowane jest ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)” [1].

Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 lat, ze zdiagnozowanym przewlekłym WZW B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA oraz antygenu HBs w oznaczeniach surowiczych przez dłużej niż 6 miesięcy i spełniający przynajmniej dwa spośród trzech poniższych kryteriów:

1. poziom replikacji HBV DNA:
 - >2 000 IU/ml – HbeAg(-),
 - >20 000 IU/ml – HbeAg(+).
2. aktywność ALT powyżej górnej granicy normy w ≥ 3 oznaczeniach w okresie od 3 do 12 miesięcy.
3. zmiany histologiczne w wątrobie, potwierdzające diagnozę przewlekłego zapalenia wątroby.

Dodatkowo do programu kwalifikowani są pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym poziomem HBV DNA bez względu na poziom markerów wątrobowych, a także osoby oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu HBV DNA oraz aktywności ALT.

Zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat w ramach programu stosowany jest wyłącznie interferon rekombinowany $\alpha 2b$.

Lekiem I rzutu w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany $\alpha 2a$. Terapię interferonem należy przerwać w przypadku stwierdzenia:

- braku odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej $1 \log_{10}$,
- wystąpienia nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą,
- wystąpienie chorób lub stanów wykluczających stosowanie interferonów (punkt 4 opisu programu lekowego dla WZW B [1]).

Maksymalny czas trwania terapii interferonami wynosi 48 tygodni.

W przypadku niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności, terapię kolejnego rzutu stanowią analogi nukleotydowe lub nukleozydowe (AN). U pacjentów z HBeAg(+) leczenie AN rozpoczyna się od adefowiru, entekawiru lub tenofowiru, natomiast pacjentom z HBeAg(-) podawana jest w pierwszej kolejności lamiwudyna, której stosowanie w tym wskazaniu posiada status „*off label*”¹. Jeżeli u pacjenta z HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny, możliwe jest zastosowanie jednego z pozostałych AN (TDF, ADV lub ETV).

Skuteczność terapii AN należy ocenić po 12 oraz 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w celu podjęcia decyzji o kontynuacji lub ewentualnej zmianie leku. Dla kontynuacji leczenia danym AN konieczne jest uzyskanie redukcji poziomu wirerii HBV DNA o $\geq 1 \log_{10}$ po 12 tyg. leczenia (w uzasadnionych przypadkach po 24 tygodniach). Stosowany lek należy zmienić w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA po 24 tygodniach oraz po uzyskaniu pozytywnych wyników testu lekooporności. Wyjątek stanowią osoby HBeAg(-) uprzednio nieleczone, u których pod wpływem LAM zaobserwowano $>1 \log_{10}$ spadek wirerii w 24 tygodniu leczenia. W takich przypadkach dozwolone jest kontynuowanie leczenia LAM do zaniku HBV DNA w 48 tyg. [1]

W przypadku wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, należy rozważyć leczenie skojarzone przy użyciu dwóch AN lub interferonu. Przed rozpoczęciem takiej terapii należy uzyskać pozytywną opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz akceptację jego krajowego odpowiednika. [1]

Leczenie przeciwwirusowe można zaprzestać u pacjentów leczonych co najmniej 12 miesięcy, u których stwierdzono:

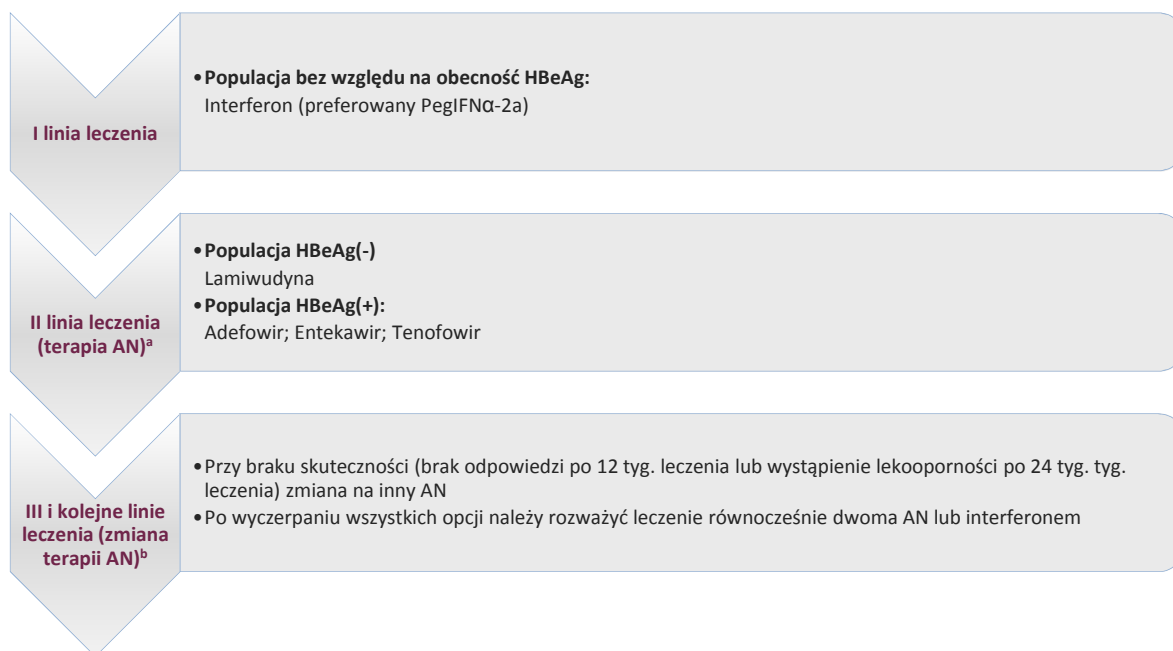
- serokonwersję w układzie HBs lub
- dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA (wykonywany w ≥ 3 miesięcznym odstępie czasowym). [1]

¹ Zgodnie z zapisem charakterystyki produktu leczniczego lamiwudynę należy stosować wyłącznie, gdy inne AN nie są dostępne

W przypadku pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie narządowym brak jest ograniczeń czasowych terapii. [1]

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

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



a) nazywana dalej pierwszą linią leczenia AN

b) nazywana dalej drugą i kolejną linią leczenia AN

Dnia 23 września odbyło się 28 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego zostało przygotowane stanowisko w sprawie oceny ETV w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-) [10]. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie ETV refundacją w I linii leczenia AN w ramach programu lekowego w aktualnym brzmieniu. Jednocześnie Rada Przejrzystości zarekomendowała włączenie ETA i TDF do jednej grupy limitowej, gdzie podstawą limitu będzie TDF, przy ustaleniu takich samych kryteriów włączenia do terapii dla pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(-). Następnie w rekomendacji Prezesa AOTM [11] uznano za zasadne objęcie ETV finansowaniem w ocenianej populacji pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW B.

Liczba pacjentów obecnie stosujących tenofovir

Tenofovir (Viread®) jest analogiem nukleotydu stosowanym w leczeniu przewlekłego WZW B oraz w leczeniu pacjentów z zakażeniem HIV. Szczegółowe wskazania rejestracyjne dla TDF stosowanego w przewlekłym WZW B obejmują:

- dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym,

- dorosłych z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie LAM wirusa zapalenia wątroby typu B,
- dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby,
- młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością AIAT w surowicy i z potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym. [12]

Zgodnie z zapisami programu lekowego, w chwili obecnej terapia TDF w populacji docelowej nie jest możliwa, wszyscy pacjenci otrzymują leczenie LAM. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi LAM [13], przeciwwskazaniami do jej zastosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wydaje się zatem, że TDF może być stosowany jedynie u niewielkiej grupy pacjentów, u których występują wspomniane przeciwwskazania do stosowania LAM. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, u którego dochodzi do występowania takich przeciwwskazań.

Zgodnie z zapisami programu lekowego dla WZW B u pacjentów w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie inhibitor rekombinowany $\alpha 2b$. TDF nie jest stosowany w tej grupie chorych.

Terapia TDF może zostać podjęta w ramach przytoczonego programu lekowego u pacjentów z HBeAg(+) oraz pacjentów z HBeAg(-) po niepowodzeniu LAM. W opublikowanych przez NFZ informacjach o wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii naliczanych narastająco od początku roku do lipca 2013 roku [14] podano, że we wskazanym okresie zrefundowano 5730 opakowań preparatu Viread®, 245 mg tabletki powlekane. W ramach rozważanego programu lekowego pojedyncza dawka leku (równa 245 mg) podawana jest raz dziennie [1]. Na podstawie uwzględnionych informacji oszacowano, że leczenie przewlekłego WZW B w ramach programu lekowego w pierwszej połowie 2013 roku objęło 811 pacjentolat terapii TDF (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 jego opisu, czas ten w zależności od uzyskanego efektu klinicznego wynosi od 12 tygodni do ponad 1 roku. Przyjęto zatem, że łączna liczba pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych TDF w Polsce jest równa uzyskanej liczbie pacjentolat.

Zgodnie z opisem programów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2010-2011 [15] i 2012-2016 [16] liczba pacjentów z HIV leczonych TDF w ostatnich latach w Polsce wzrastała od 335 osób w styczniu 2009 roku do 1937 na koniec maja 2011 roku. Szczegółowe zestawienie dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów z HIV-1 leczonych TDF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Liczba pacjentów z HIV leczonych TDF w Polsce w ramach programu zdrowotnego MZ

Data	I 2009	VII 2009	I 2010	I 2011	V 2011
Liczba pacjentów	335	105	425	1852	1937

MZ – Ministerstwo Zdrowia

Obserwowany wzrost liczby pacjentów z HIV, u których podjęto terapię TDF, może wynikać ze wzrostu liczebności populacji pacjentów leczonych antyretrowirusowo w Polsce (od 1375 na koniec 2001 roku do 4897 na koniec 2010 roku [16]), jak również rosnącego udziału tej terapii w analizowanej populacji pacjentów. Wyniki oszacowań dotyczących liczby pacjentów z HIV w kolejnych latach 2012–2016, przedstawione w opisie programu zdrowotnego MZ [16], wskazują na dalszy wzrost prognozowanej liczebności tej populacji od 6300 pacjentów w 2012 roku do 10 200 pacjentów w 2016 roku [15, 16]. Prognozowana liczba osób wymagających leczenia antyretrowirusowego w ramach programu w roku 2013 wynosi 7100. [16]

Na podstawie danych o liczbie pacjentów z HIV leczonych TDF w ramach programu zdrowotnego MZ przedstawionych w Tabeli 1, metodą regresji liniowej oszacowano liczebność analizowanej populacji w grudniu 2013 roku. W obliczeniach pominięto daną raportowaną dla stycznia 2009 roku z uwagi na jej znaczne odchylenie od trendu pozostałych wartości. Prognozowana liczba pacjentów z HIV aktualnie leczonych TDF w Polsce wynosi 4878 osób. Oszacowany na podstawie uzyskanego wyniku udział TDF w populacji pacjentów wymagających leczenia antyretrowirusowego w 2013 roku wynosi 69%. Wynik ten jest zgodny z logarytmicznym trendem zmian udziałów TDF w ocenianej populacji obserwowanym w poprzednich latach (od 9% w styczniu 2010 roku do 38% w maju 2011 roku). Wydaje się tym samym, że wyniki przeprowadzonych oszacowań są wiarygodne.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń, aktualnie w Polsce terapia TDF jest stosowana u około 5689 pacjentów. Podsumowanie wyników przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Liczba pacjentów, u których TDF (w dawce 245 mg, tabletki powlekane) jest obecnie stosowany

Rok	2013
Dorośli pacjenci z WZW B	811
Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat z WZW B	0
Pacjenci z HIV-1 (dorośli i w wieku 12 do 17 lat)^a	4878
Łącznie	5689

a) dotyczy pacjentów aktualnie leczonych TDF

Liczebność populacji docelowej w roku 2013

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Metodyka wyznaczania liczebności populacji docelowej w 2013 roku jest analogiczna, jak w przypadku przeprowadzonej prognozy na lata

2014–2015. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozd. 12.2).

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, łączna liczba pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN na początku 2013 roku wyniosła 616 osób. We wskazanej populacji chorych TDF nie jest obecnie stosowany. Wszyscy pacjenci leczeni są LAM.

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2013 roku

Rok	2013
Liczebność populacji docelowej	616

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika na leczenie osób z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności populacji docelowej z roku 2013 (Tabela 3). Dane dotyczące dawkowania, schematów oraz przebiegu leczenia przeciwwirusowego przyjęto analogicznie, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy (szczegółowe dane znajdują się w rozdziałach 2.7, 2.9 oraz 2.10). W obliczeniach przyjęto dane kosztowe aktualne na dzień zakończenia prac nad analizą.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na I linię leczenia AN u pacjentów z populacji docelowej wynoszą około 2,08 mln zł rocznie. Oszacowanie aktualnych wydatków przeprowadzono przy założeniu, że u wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW B w I linii leczenia AN stosowana jest LAM. Przyjęcie takiego założenia implikuje, że obecnie płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z finansowaniem TDF (a także ETV i ADV) w I linii leczenia AN w populacji docelowej analizy.

Tabela 4.
Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej – stan na rok 2013

Parametr	2013
Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (I linia AN)	2,08 mln zł ^a
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na TDF	0,00 zł

a) w tabeli uwzględniono wyłącznie koszty leków i monitorowania w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN

1.4. Interwencja oceniania

Tenofovir (kod ATC: J05AF07) należy do grupy nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. W dniu 5 lutego 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację tenofoviru na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwa handlową Viread®. Produkt został zarejestrowany przez Komisję Europejską w leczeniu przewlekłego WZW B 23 kwietnia 2008 roku.

Pozwolenie odnowiono 14 grudnia 2011 roku. W dniu 6 września 2013 roku na stronach EMA zamieszczono zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego Viread®. [12]

Preparat Viread® (245 mg tabletki powlekane i 33 mg/g granulat) został zarejestrowany do leczenia przewlekłego WZW B u pacjentów, u których stwierdzono:

- wyrównaną czynność wątroby z trwale podwyższonym poziomem ALT, czynną replikacją wirusa oraz czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem w obrazie histologicznym (również w przedziale wiekowym od 12 do <18 lat),
- niewyrównaną czynnością wątroby,
- lekooporność na LAM. [12]

Viread® w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest również zarejestrowany do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1. [12] Szczegółową charakterystykę TDF przedstawiono w analizie klinicznej [17].

Aktualnie tenofovir finansowany jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) u pacjentów HBeAg(+) w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi po niepowodzeniu leczenia interferonami (lub niemożności ich zastosowania) oraz w populacji HBeAg(-) po niepowodzeniu leczenia lub wykształcenia lekooporności na lamiwudynę [1].

1.5. Założenia analizy

Analiza BIA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że od 1 stycznia 2014 roku TDF będzie finansowany w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego. Przyjęty horyzont czasowy analizy obejmuje czas obowiązywania decyzji refundacyjnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na zakładany sposób finansowania TDF w ocenianej populacji pacjentów (program lekowy) wydatki z obu wyróżnionych perspektyw są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla pacjentów). W związku z tym w analizie nie dokonywano rozróżnienia, której perspektywy dotyczą prezentowane wyniki.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będzie on ponosił w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które musiałby ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania TDF w populacji docelowej analizy (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.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie HBe (HBeAg(-)), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN.

Definicja ta została przyjęta na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego [2]. Przytoczony dokument jest w zdecydowanej większości zapisów zgodny z obowiązującym programem lekowym. Rozbieżności dotyczą terapii stosowanej w I linii leczenia AN u pacjentów z HBeAg(-) (TDF lub LAM w miejsce LAM), schematu postępowania w trakcie terapii AN (brak oceny skuteczności terapii w 24. tygodniu od jej rozpoczęcia oraz uwzględnienie w przypadku wyczerpania innych opcji terapeutycznych i nieuzyskania niewykrywalnej wirerii HBV DNA terapii skojarzonej analogu nukleozydowego + nukleotydowego w miejsce terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi) oraz badań wykonywanych przy kwalifikacji do leczenia TDF. Należy nadmienić, że przytoczone zmiany, jakie wprowadzono w ramach projektu programu lekowego względem obowiązujących zapisów w zakresie schematu postępowania w trakcie leczenia AN są zgodne z opublikowaną rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV [11]. Zgodnie ze ścieżką terapeutyczną wskazaną w obu wymienionych dokumentach, populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z HBeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonami, tj. I linii leczenia przeciwwirusowego w ramach programu. Aktualnie we wskazanej grupie pacjentów podejmowana jest terapia LAM.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy wykorzystano:

- dane sprzedażowe dotyczące liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków AN stosowanych w terapii WZW B w Polsce dostarczone przez Zamawiającego [18],
- dane z pracy Adamczyk 2012 [19] dotyczące udziałów poszczególnych leków przeciwwirusowych w populacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce,
- dane z polskich badań obserwacyjnych dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów z przewlekłym WZW B [20, 21],
- wyniki badania randomizowanego Marcellin 2004 [22] dotyczące skuteczności terapii interferonami w leczeniu przewlekłego WZW B.

W pierwszym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w kolejnych latach 2013–2014. W obliczeniach wykorzystano dane sprzedażowe oraz dane zaczerpnięte z pracy Adamczyk 2012. Zgodnie z zapisami programu lekowego w analizie założono, że u wszystkich pacjentów z tej populacji w pierwszej kolejności podjęto leczenie interferonami. W kolejnych krokach analizy na podstawie danych z polskich badań obserwacyjnych i badania klinicznego Marcellin 2004 wyznaczono odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN oraz odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami. Następnie skompilowano liczebności populacji pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014, z wartościami wyżej wymienionych odsetków. Czas trwania terapii interferonami w ramach programu lekowego nie może przekroczyć 48 tygodni. Wobec tego w analizie założono, że u pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-), u których w latach 2013–2014 zastosowano terapię interferonami, a następnie stwierdzono jej niepowodzenie, I linia leczenia AN podjęta zostanie w następnym roku (a zatem obejmie lata 2014–2015 stanowiące horyzont czasowy niniejszej analizy). Wyniki przeprowadzonych obliczeń zostały wykorzystane w analizie BIA jako oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy.

W celu dokonania możliwie najdokładniejszego oszacowania liczebności populacji docelowej oraz przetestowania wpływu tego parametru na uzyskane wyniki analizy, w jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono rezultaty alternatywnych przeprowadzonych w oparciu o dane NFZ [14, 23, 24] oraz dane z rejestru chorób zakaźnych w Polsce prowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [25] oszacowań liczby pacjentów, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2014–2015.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym „Leczenie przewlekłego WZW B” [1], aktualnie w I linii leczenia AN w populacji pacjentów z HBeAg(-) możliwe jest zastosowanie wyłącznie terapii LAM. W dniu 23 września 2013 roku opublikowano rekomendację Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir, 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk) w ramach programu lekowego dla pierwszej linii leczenia WZW B za pomocą AN u pacjentów HBeAg(-) [11]. Wprowadzenie w przytoczonym programie zmian zgodnie z zaleceniami Prezesa AOTM spowoduje, że w ocenianej populacji chorych możliwe będzie zastosowanie ETV w I linii leczenia AN. W świetle danych klinicznych o występowaniu lekooporności na LAM (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach stosowania leku [11]) oraz kosztowej efektywności ETV względem LAM, wdrożenie przytoczonej zmiany najpewniej będzie prowadzić do wyparcia LAM przez ETV w rozważanym wskazaniu. W związku z tym obliczenia w analizie BIA opracowano w dwóch opcjach (opcja I i II).

W scenariuszu aktualnym założono, że w I linii leczenia AN w terapii przewlekłego WZW B u wszystkich pacjentów z HBeAg(-) podejmowane jest leczenie ETV (opcja I) albo LAM (opcja II). W scenariuszu prognozowanym przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN u wszystkich pacjentów stosowany będzie TDF. W kolejnych liniach leczenia w obydwu scenariuszach przyjęto, że u pacjentów w pierwszej kolejności stosowana będzie uśredniona monoterapia AN (spośród leków ADV, ETV i TDF dotychczas niezastosowanych), a następnie uśredniona terapia skojarzona analogiem nukleotydowym i analogiem nukleozydowym (z uwzględnieniem leków ADV, ETV, LAM i TDF).

W analizie założono, że pacjenci będą włączani do leczenia w ramach programu lekowego równomiernie w kolejnych kwartałach roku. W analizie BIA uwzględniono możliwość przejścia do kolejnych (drugiej oraz trzeciej) linii leczenia AN oraz, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej [26], do stanu remisji, braku leczenia (w przypadku wyczerpania wszystkich opcji terapeutycznych u pacjentów bez powikłań) lub zgonu. Rozkład pacjentów pomiędzy kolejnymi liniami leczenia i wyróżnionymi stanami przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Na podstawie wyników przytoczonej analizy uwzględniono w analizie BIA 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 (TDF, ADV, ETV, LAM),
- diagnostyka i monitorowania terapii,

- leczenie powikłań przewlekłego WZW B.

Koszty leków są zgodne z cenami pochodzącymi z wykazu leków refundowanych (stan na dzień 1 listopada 2013 roku) [1]. W analizie przyjęto, że zachowany zostanie obowiązujący podział na grupy limitowe dla uwzględnionych leków AN (każda substancja czynna znajduje się w osobnej grupie).

Wycena pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie BIA została przyjęta zgodnie z założeniami opracowanej analizy ekonomicznej [26].

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe	Dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego, Adamczyk 2012, dane z serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej”, dane NIZP-PZH	[18], [19], [25], [27]
	Odsetek pacjentów z HBeAg(-)	Grabarczyk 2010, Kołakowska-Radzka 2010	[20], [21]
	Skuteczność terapii interferonami	Marcellin 2004	[22]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie leków AN w populacji docelowej	PL, projekt PL, rekomendacja Prezesa AOTM z dnia 23 września 2013 roku	[1], [2], [11]
Postępowanie w trakcie terapii biologicznej	Schemat dawkowania leków	PL i projekt PL	[1], [2]
	Schematy terapeutyczne stosowane w kolejnych liniach leczenia	PL i projekt PL	[1], [2]
	Rozkład pacjentów w kolejnych kwartałach analizy	Analiza ekonomiczna	[26]
Koszty	Koszty leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.	[1]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[26]

PL – obowiązujący program „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”, projekt PL – projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)” dostarczony przez Zamawiającego

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 TDF (pacjenci z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN). Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata, począwszy od 1 stycznia 2014 roku.
3. Przyjęto założenia dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków stosowanych w I linii leczenia AN w populacji docelowej w latach 2014–2015, w przypadku zachowania obowiązującego statusu refundacyjnego TDF (scenariusz aktualny) oraz przy założeniu, że od początku 2014 roku lek ten będzie finansowany w populacji docelowej (scenariusz prognozowany). W świetle dostępnych zapisów prawnych dotyczących I linii leczenia AN w scenariuszu aktualnym analizy uwzględniono dwie opcje możliwych założeń w tym zakresie (opcja I – wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują w pierwszej linii leczenia ETV, opcja II – wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują w pierwszej linii leczenia LAM).
4. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej wyznaczono rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne linie leczenia AN i wyróżnione stany zdrowia (remisja, brak leczenia, zgon) w kolejnych kwartałach analizy. Korzystając z wyników przytoczonej analizy wyznaczono rozkład pacjentów pomiędzy powikłania przewlekłego WZW B (CC, DC, HCC) i ich następstw (LT, stan zdrowia po LT) uwzględnione w analizie.
5. 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 TDF ze środków publicznych w populacji docelowej.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2014–2015 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF ze środków publicznych w populacji docelowej.
7. 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 wydatki.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje 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 zakładany sposób finansowania interwencji porównywanych w analizie (program lekowy), wyniki dla obydwu perspektyw są jednakowe (pacjent nie ponosi kosztów leczenia w ramach programu lekowego). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B, które uwzględniono w analizie. Uwzględnienie (prawdopodobnie niewielkiego) kosztu współpłacenia pacjentów w przypadku leczenia powikłań choroby (a zatem zwiększenie kosztów leczenia powikłań), ze względu na dostępne dane dotyczące efektów klinicznych uzyskiwanych w trakcie terapii TDF (pod względem szansy uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 48–52 tygodniach leczenia TDF jest opcją terapeutyczną przynajmniej tak skuteczną, jak uwzględnione komparatory, zarówno w populacji łącznej, jak subpopulacji pacjentów z HBeAg(-) [17]) prowadziłyby do ewentualnego zwiększenia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na korzyść TDF. 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) [28].

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że TDF 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 [28] horyzont czasowy analizy BIA powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub nie krótszy niż 2 lata od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [29], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygenu HBeAg (HBeAg(-)), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą analogów nukleotydów/nukleozydów (AN). Definicja ta została przyjęta na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego [2]. Definicja populacji docelowej jest zgodna z definicją populacji pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) leczonych LAM w ramach obowiązującego programu lekowego. Zgodnie z zapisami tego programu, LAM jest jedynym lekiem stosowanym obecnie w I linii leczenia AN w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań do leczenia interferonami, tj. I linii leczenia przeciwwirusowego.

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej analizy. W kolejnych krokach obliczeniowych wyznaczono:

1. liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczonych, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2013-2014,
2. liczbę pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z poprzedniego kroku obliczeniowego; zgodnie z zapisami obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B w Polsce w I linii leczenia przeciwwirusowego we wskazanej populacji chorych stosowane są interferony,
3. liczbę pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami wśród pacjentów z poprzedniego kroku obliczeniowego; na podstawie zapisów programu lekowego przyjęto, że terapia interferonami w wyróżnionej populacji chorych trwa rok, a następnie pacjenci są kwalifikowani do I linii leczenia AN, w związku z tym oszacowane liczebności populacji dotyczą lat 2014-2015.

Liczbę pacjentów w populacji docelowej w latach 2014–2015, tj. pacjentów z HBeAg(-), u których w kolejnych latach analizy rozpoczynane jest leczenie przewlekłego WZW B w I linii leczenia AN, przyjęto jako liczebności oszacowane w poprzednim kroku obliczeniowym.

Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczonych

Liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczonych, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe (z zastosowaniem interferonu lub AN) w latach 2013–2014 oszacowano na podstawie danych dotyczących zużycia leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w Polsce. Zidentyfikowano dwa źródła danych w tym zakresie:

- otrzymane od Zamawiającego dane sprzedażowe dotyczące liczby sprzedanych opakowań leków AN w okresie od stycznia 2009 roku (za wyjątkiem LAM, dla której dane dostępne były od stycznia 2010 roku) do września 2013 roku,
- dane dostępne na stronie internetowej NFZ dotyczące wielkości refundacji i liczby zrefundowanych opakowań leków przeciwwirusowych (interferonów i leków AN) w Polsce w okresie od styczeń 2011 roku do czerwca 2013 roku.

Porównanie danych z obu źródeł wykazało zbliżone wyniki w zakresie zużycia leków AN. Ze względu na trudności w wyznaczeniu wielkości sprzedaży interferonów w przewlekłym WZW B (interferony, poza WZW B, stosowane są w leczeniu przewlekłego WZW C oraz w leczeniu nowotworów) w obliczeniach analizy nie uwzględniono danych NFZ dotyczących sprzedaży tych leków. Ze względu na ograniczenia danych NFZ (opisane szczegółowo w rozdz. 12.2.2.1), jak również dłuższy okres raportowania danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego, w analizie BIA wykorzystano wyłącznie dane sprzedażowe. Szczegółowe porównanie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego i danych raportowanych przez NFZ przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.2.2.1).

Uwzględnione dane sprzedażowe posłużyły w analizie BIA do oszacowania liczby pacjentów, u których w kolejnych miesiącach okresu objętego raportowaniem rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe (z zastosowaniem interferonu lub AN). W tym celu poszukiwano danych dotyczących struktury pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce pod kątem stosowanych schematów terapeutycznych. Potrzebne dane zidentyfikowano w pracy Adamczyk 2012, w której przedstawiono wyniki badania rynkowego przeprowadzonego przez firmę Synovate dotyczącego stanu rynku leków przeciwwirusowych w Polsce. W wyniku szczegółowej analizy danych zawartych w pracy uznano, że zaprezentowane wartości dotyczą stanu sprzed wprowadzenia zapisów prawnych regulujących leczenie przewlekłego WZW B w Polsce (dwa programy lekowe zostały połączone w jeden), które miały miejsce 4 kwietnia 2011 roku. Główna z wprowadzonych wówczas zmian dotyczyła definicji I linii leczenia przeciwwirusowego – ustalono, że dotychczasową terapię pierwszoliniową LAM zastąpi terapia interferonami. Dopiero po niepowodzeniu terapii interferonami u pacjenta wdrażane jest leczenie AN. W przypadku pacjentów z HBeAg(-) leczenie I linii leczenia AN powinno się rozpocząć od LAM.

W związku z powyższym na podstawie danych z pracy Adamczyk 2012 oraz danych sprzedażowych możliwe było oszacowanie liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto przed 4 kwietnia 2011 roku. Z uwagi na fakt, że wprowadzone wówczas zmiany w programie lekowym dotyczyły wyłącznie rodzaju terapii i nie powodowały ograniczenia dostępności pacjentów do leczenia przeciwwirusowego, uzyskane w ten sposób oszacowania są niezależne od obowiązujących zapisów prawnych w leczeniu przewlekłego WZW B w tym czasie. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń zaobserwowano liniowy trend liczby pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w kolejnych półroczach. Na tej podstawie metodą regresji liniowej oszacowano liczbę pacjentów w kolejnych półroczach, a następnie uzyskane wyniki skumulowano odpowiednio do pełnych lat, aż do roku 2014. W obliczeniach analizy założono, zgodnie

z zapisami obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B [1], że u wszystkich pacjentów w pierwszej kolejności stosowane są interferony.

Liczba pacjentów z HBeAg(-)

Wykorzystane w analizie BIA dane sprzedażowe, jak i wyniki pracy Adamczyk 2012 [19], dotyczyły pacjentów z przewlekłym WZW B bez wyróżnienia populacji pacjentów z HBeAg(-). W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z WZW B dotychczas nieleczonych z zastosowaniem AN skorzystano z danych o charakterystykach początkowych pacjentów z polskich badań obserwacyjnych. Uzyskana wartość została następnie wykorzystana do wyodrębnienia populacji pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w kolejnych latach 2013–2014.

Liczba pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami

Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami wyznaczono na podstawie wyników badania randomizowanego Marcellin 2004 [22], w którym oceniano skuteczność terapii tymi lekami u pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-). Powodzenie terapii zdefiniowano w badaniu jako spadek poziomu HBV DNA poniżej 400 kopii/ml utrzymujący się po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Wyniki badania wskazują, że odsetek pacjentów, u którego terapia interferonami jest skuteczna, wynosi 19%. Wartość ta została wykorzystana w analizie BIA do wyznaczenia liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których stwierdzono niepowodzenie terapii interferonami.

Czas trwania terapii interferonami w ramach programu lekowego nie może przekroczyć 48 tygodni. W analizie BIA na potrzeby przeprowadzanych obliczeń przyjęto, że terapia tymi lekami trwa rok. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym w przypadku stwierdzenia niepowodzenia terapii interferonami pacjenci z wyróżnionej populacji chorych są kwalifikowani do terapii I linii leczenia AN. W związku z tym liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy zostali zakwalifikowani do terapii I linii leczenia AN w danym roku analizy (2014–2015) jest równa liczbie pacjentów, u których w poprzednim roku kalendarzowym rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe (terapią I linii był interferon) i u których stwierdzono niepowodzenie terapii tymi lekami. Biorąc pod uwagę charakter choroby i zakładane zachowanie zapisów obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B w Polsce, ewentualne przesunięcia liczby pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach, wynikające z zastosowanego podejścia, nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.

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

Tabela 6.
Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło	Prognoza		
			2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	x	Dane sprzedażowe [18], Adamczyk 2012 [19]	1139	1257	x
Pacjenci z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	74,46%	Grabarczyk 2010 [20], Kołakowska-Rzadzka 2010 [21]	848	936	x
Pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonami (I linia leczenia przeciwwirusowego)	81,00%	Marcellin 2004 [22]	x	687	758
Populacja docelowa	x	-	x	687	758

Wykorzystany w analizie BIA sposób szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględnia, że u części pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe, występują przeciwwskazania lub stany wykluczające stosowanie interferonów (m.in. niewyrównana marskość wątroby, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem nawrotu). W takich przypadkach leczenie w ramach obowiązującego programu lekowego rozpoczynane jest od terapii AN. W analizie BIA nie uwzględniono odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, u których I linię leczenia WZW B rozpoczęto od terapii AN. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia wykorzystując:

- dane o zapadalności na przewlekłe WZW B z rejestracji prowadzonej przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH, wariant A1) [25],
- dane z serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej” (wariant A2) [27, 30].

Oba przytoczone źródła danych pozwalają na alternatywne oszacowanie liczebności populacji pacjentów dotychczas nieleczonych, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013-2014 (przy założeniu, że terapią I linii jest interferon). Na podstawie wyników tych oszacowań zgodnie z podejściem i wartościami parametrów zastosowanymi w analizie podstawowej (wyodrębniając kolejno pacjentów z HBeAg(-) i po niepowodzeniu terapii interferonami) wyznaczono liczebności populacji docelowej wykorzystane następnie w jednokierunkowej analizie wrażliwości. Szczegółowy opis źródeł danych oraz sposób kalkulacji liczebności populacji docelowej dla analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.2).

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

Tabela 7.
Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości

Wariant	2014	2015
Analiza podstawowa	687	758
Wariant A1	833	935
Wariant A2	550	550

2.6. Interwencje uwzględnione w analizie

W analizie uwzględniono wydatki związane z leczeniem analogami nukleozydów/nukleotydów (AN) przewlekłego WZW B w populacji docelowej. W pierwszej linii AN stosowana jest TDF, LAM lub ETV w dawce 0,5 mg dziennie (w zależności od scenariusza i opcji analizy).

Poniżej przedstawiono schemat dawkowania dla interwencji uwzględnionych w analizie. Sposób dawkowania porównywanych opcji terapeutycznych opracowano na podstawie danych ze wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków [12, 13, 31, 32].

Tabela 8.
Dawkowanie AN uwzględnione w analizie BIA

Interwencja	Wielkość dawki	Sposób dawkowania, forma podania
TDF	245 mg	
ADV	10 mg	
ETV	0,5 mg u pacjentów nieleczonych wcześniej AN	raz dziennie, doustnie
	1 mg u pacjentów z opornością na LAM	
LAM	100 mg	

2.7. Udziały leków w terapii przewlekłego WZW B

Scenariusz aktualny

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego WZW B” terapię AN u pacjentów z HBeAg(-) należy rozpocząć od LAM. [1]

W dniu 23 września 2013 roku opublikowano rekomendację Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją ETV (produkt leczniczy: Baraclude, w dawce 0,5 mg) w ramach przytoczonego programu lekowego. [11] Uwzględnienie zaleceń Prezesa AOTM opublikowanych w tym dokumencie spowoduje, że w populacji docelowej możliwe będzie zastosowanie LAM lub ETV. W przytoczonym dokumencie nie sprecyzowano, który z leków będzie terapią I linii leczenia AN w rozważanej populacji chorych. Jednocześnie zarówno w rekomendacji Prezesa AOTM, jak również w opinii Rady

Przejrzystości wydanej w tej samej sprawie [10] podkreślono, że LAM nie posiada wskazania rejestracyjnego w analizowanym wskazaniu, a ponadto istnieją dowody wskazujące, że terapia tym lekiem indukuje oporność u około 71% pacjentów z przewlekłym WZW B po 5 latach stosowania. W związku z tym zasadne wydaje się założenie, że w przypadku objęcia refundacją ETV w populacji docelowej analizy, w I linii leczenia AN stosowany będzie wyłącznie ten lek.

W świetle przytoczonych zapisów prawnych dotyczących leczenia przewlekłego WZW B w Polsce, w scenariuszu aktualnym analizy BIA uwzględniono dwie opcje (opcja I i II). W opcji I, zgodnie z opublikowaną rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV, założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej terapia AN rozpoczynana będzie od zastosowania ETV. W opcji II, zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego, przyjęto, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w I linii leczenia AN stosowana będzie LAM.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków stosowanych w I linii leczenia przewlekłego WZW B AN w scenariuszu aktualnym.

Tabela 9.
Prognozowane rozpowszechnienie AN w populacji docelowej uwzględnione w scenariuszu aktualnym

Lek	Opcja I	Opcja II
TDF	0%	0%
ADV	0%	0%
ETV	100%	0%
LAM	0%	100%

W II linii leczenia AN dla obu wyróżnionych opcji scenariusza aktualnego uwzględniono możliwość podjęcia monoterapii z zastosowaniem jednego z AN finansowanych w Polsce ze środków publicznych, które nie były dotychczas stosowane w ocenianej populacji pacjentów. Dodatkowo w obliczeniach przeprowadzonych w tym zakresie dla opcji I scenariusza aktualnego (w której założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w I linii leczenia AN stosowany jest ETV), nie uwzględniono LAM. Założenie to zostało podyktowane obserwacją zmian zasad leczenia przewlekłego WZW B w Polsce, jakie miały miejsce w ostatnich latach. Początkowo AN stosowane były w Polsce jedynie u pacjentów po niepowodzeniu terapii LAM bądź wystąpieniu lekooporności na ten lek [33]. Po dopuszczeniu w ramach programu lekowego możliwości stosowania w I linii leczenia AN u pacjentów z HBeAg(+) ETV, ADV i TDF, stosowanie LAM w tej grupie zostało całkowicie wykluczone [1]. W związku z tym założono, że również w przypadku dopuszczenia stosowania AN innych niż LAM w I linii leczenia w populacji pacjentów HBeAg(-), stosowanie LAM w monoterapii nie będzie dopuszczone w ramach programu lekowego. W analizie założono tym samym, że w II linii leczenia AN stosowane będą monoterapie ETV i ADV, a LAM będzie stosowana jedynie w przypadku terapii skojarzonej dwoma AN, a zatem w III linii leczenia AN. Oznacza to, że w scenariuszu aktualnym w opcji I przyjęto zastosowanie w II linii AN monoterapii TDF lub ADV, zaś w opcji II przyjęto zastosowanie monoterapii TDF, ADV lub ETV w dawce 1 mg.

Dostępne dane dotyczące udziałów poszczególnych leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia AN (Adamczyk 2012 [19] - dane omówiono w rozdz. 12.2.2.1) opisują stan sprzed 4 kwietnia 2011 roku, kiedy wprowadzone zostały zmiany w programach leczenia przewlekłego WZW B w Polsce. W późniejszym okresie podjęto również pozytywną decyzję o objęciu refundacją TDF w rozważanym wskazaniu (obok ETV i ADV po niepowodzeniu terapii LAM). Przytoczone zmiany najpewniej miały znaczący wpływ na udziały leków AN w II linii leczenia WZW B, co znalazło pewne odzwierciedlenie w danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego. Z uwagi na dostępność wyłącznie zbiorczych zestawień danych o polskim rynku leków stosowanych w przewlekłym WZW B, wartości oraz dynamika zmian tych udziałów w kolejnych latach są trudne do przewidzenia. W związku z brakiem danych pozwalających na precyzyjne wyznaczenie udziałów poszczególnych AN w II linii leczenia WZW B, a przez to dokonanie ich zróżnicowania, w obliczeniach analizy BIA dla w II linii leczenia AN przyjęto uśrednione koszty monoterapii uwzględnionymi lekami. Przyjęte podejście nie powinno mieć wpływu na wyniki opracowanej analizy BIA.

Zgodnie z projektem programu leczenia przewlekłego WZW B [2], w przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, w przypadkach uzasadnionych należy rozważyć leczenie równocześnie dwoma analogami nukleotydom + nukleozydom (np. ADV + LAM) 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. Zapis ten jest zgodny z rekomendacją Prezesa AOTM opublikowaną dla ETV [11], w której wskazano jednocześnie, że zapis obowiązującego programu lekowego dotyczący tej kwestii (stosowanie dwóch analogów nukleozydowych albo interferonu) jest błędem merytorycznym, który należy niezwłocznie skorygować. Prezes AOTM przychylił się do opinii eksperta klinicznego, że stosowanie terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi jest niedopuszczalne ze względu na podobny profil odporności leków z tej samej grupy (np. niewłaściwe jest skojarzenie LAM z ETV). W stanach oporności na monoterapię, zwłaszcza w przebiegu marskości wątroby, powinna być stosowana terapia skojarzona polegająca na łączeniu analogu nukleozydowego i analogu nukleotydomowego (np. ETV i TDF lub LAM i ADV).

W świetle przytoczonych zapisów w analizie BIA założono, że w III linii leczenia AN stosowana jest terapia skojarzona dwoma analogami: nukleotydom + nukleozydom (tj. TDF + ETV, TDF + LAM, ADV + ETV i ADV + LAM). Z uwagi na brak danych pozwalających na zróżnicowanie udziałów poszczególnych interwencji stosowanych w III linii leczenia AN oraz podejście zastosowane w opracowanej analizie ekonomicznej w tym zakresie, w obliczeniach analizy BIA dla III linii leczenia AN przyjęto średnie efekty kliniczne i koszty terapii uwzględnionych w tej linii leczenia. Taki sposób obliczeń nie powinien mieć wpływu na wyniki opracowanej analizy BIA.

Scenariusz prognozowany

W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN terapią z wyboru dla pacjentów z populacji docelowej będzie TDF. Warto zaznaczyć, że przyjęte założenie odpowiada sytuacji, w której przyjmuje się pełne rozpowszechnienie ocenianej technologii w rozważanej populacji. W związku z tym prezentowane wyniki inkrementalne wyznaczone względem wyników uzyskanych dla opcji II scenariusza aktualnego analizy będą pokazywać maksymalny możliwy wzrost wydatków płatnika w przypadku objęcia refundacją nowej technologii (bowiem jest ona droższa niż interwencja stosowana w opcji II scenariusza aktualnego).

Założenia dotyczące leczenia pacjentów w kolejnych liniach AN przyjęte w scenariuszu prognozowanym wraz z ich uzasadnieniem są analogiczne, jak w opcji I scenariusza aktualnego. Oznacza to, że w obliczeniach dla II linii leczenia AN uwzględniono możliwość zastosowania monoterapii ADV lub ETV (w dawce 1 mg), zaś dla III linii leczenia AN uwzględniono terapie skojarzone analogu nukleozydowego i analogu nukleotydowego.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN, możliwe jest zastosowanie wszystkich AN finansowanych w Polsce ze środków publicznych (za wyjątkiem LAM, stosowanej w I linii leczenia *off label*). Jednocześnie zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Ekspertów HBV [34] spośród AN w pierwszym rzędzie zalecane jest stosowanie TDF i ETV. Z tego względu w analizie wrażliwości (wariant B1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że w scenariuszu prognozowanym w I linii leczenia AN w populacji docelowej stosowane są TDF i ETV (w dawce 0,5 mg). Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń przyjęto równe udziały tych leków w terapii I linii u pacjentów z populacji docelowej.

Dokładne wartości przyjęte w analizie dotyczące rozpowszechnienia leków w scenariuszu prognozowanym u pacjentów z populacji docelowej analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Rozpowszechnienie AN w populacji docelowej uwzględnione w scenariuszu prognozowanym

Lek	TDF	ADV	ETV	LAM
Analiza podstawowa	100%	0%	0%	0%
Wariant B1	50%	0%	50%	0%

2.8. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego

W analizie BIA przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie AN w ramach programu lekowego rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych kwartałach, tzn. że w danym roku co 3 miesiące leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w 4. kwartale osiągnąć prognozowaną liczebność populacji docelowej w tym roku. Przyjęta długość cyklu, w jakich

rozpoczynane jest leczenie AN w populacji docelowej odpowiada długości cyklu przyjętego w analizie ekonomicznej [26].

2.9. Przebieg choroby w populacji docelowej

Leczenie przewlekłego WZW B u pacjentów z populacji docelowej modelowano w analizie BIA od momentu podjęcia terapii I linii leczenia AN (z zastosowaniem LAM lub ETV w scenariuszu aktualnym i TDF w scenariuszu prognozowanym) do końca 2015 roku. Zgodnie z zapisami projektu programu oraz obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B, terapia AN trwa co najmniej 12 tygodni (tj. 3 miesiące), do momentu pierwszej oceny jej skuteczności. W przypadku stwierdzenia niepowodzenia I linii leczenia AN pacjenci przechodzą do kolejnych linii leczenia. Zgodnie z analizą ekonomiczną [26] w analizie BIA przyjęto, że leczenie AN może zostać przerwane również na skutek wystąpienia u pacjentów remisji lub zgonu. W przypadku wystąpienia powikłań choroby, leczenie ostatniej linii jest u pacjenta kontynuowane niezależnie od jego skuteczności i wystąpienia lekooporności. W przypadku wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów bez powikłań przyjęto, że nie są oni aktywnie leczeni.

Przebieg postępowania terapeutycznego u pacjentów z przewlekłym WZW B modelowano w analizie BIA na podstawie rozkładów pacjentów między kolejnymi liniami leczenia (od I do III) oraz wyróżnionymi stanami zdrowia (remisją, brakiem aktywnej terapii oraz zgonem) wyznaczonych osobno dla każdego kolejnego kwartału leczenia na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Uwzględnione rozkłady zróżnicowano ze względu na lek zastosowany w I linii leczenia AN. Przyjęty w analizie BIA sposób modelowania przebiegu leczenia jest ściśle zgodny z założeniami przyjętymi w tym zakresie w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis sposobu modelowania terapii u pacjentów z populacji docelowej zastosowany w analizie BIA przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej.

W celu przeanalizowania wpływu niepewności założeń w zakresie przebiegu postępowania terapeutycznego u pacjentów z populacji docelowej przyjętych w analizie BIA na podstawie wyników analizy ekonomicznej, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w wariacie maksymalnym oraz minimalnym (wariant E). W tym celu w analizie BIA (osobno w opcji I i II) wyznaczono wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu rozkładów pacjentów między wyróżnione stany (tj. kolejne linie leczenia, remisję, brak leczenia i zgon), które uzyskano na podstawie wyników poszczególnych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanych w analizie ekonomicznej. Uzyskane wartości przedstawiono w rozdz.12.1.1. Osobno dla opcji I i II analizy BIA wybrano dwa scenariusze, dla których suma oszacowanych wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy była odpowiednio najwyższa oraz najniższa spośród wszystkich rozważanych scenariuszy. Rozkłady pacjentów między wyróżnione stany zdrowia uzyskane dla tych scenariuszy posłużyły następnie odpowiednio w wariacie E1 i E2 analizy wrażliwości niniejszej analizy. Wykorzystane podejście pozwoliło wskazać najszerszy zakres zmienności wyników inkrementalnych

analizy BIA wynikającej z niepewności w zakresie wartości parametrów tej analizy zaczerpniętych z analizy ekonomicznej.

Dodatkowo, zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej, w kolejnych kwartałach analizy BIA u pacjentów z populacji docelowej uwzględniono możliwość wystąpienia powikłań przewlekłego WZW B. Odsetki pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia AN wystąpiła wyrównana marskość wątroby (CC), progresja do niewyrównanej marskości wątroby (DC), rak wątrobowokomórkowy (HCC) lub przeprowadzono przeszczep wątroby i w konsekwencji znaleźli się oni w stanie po przeszczepie wątroby oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Zgodnie z wynikami przytoczonej analizy prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w analizie BIA zostało uzależnione od AN zastosowanego w I linii leczenia.

Szczegółowe wartości dotyczące rozkładu pacjentów oraz odsetków pacjentów z poszczególnymi powikłaniami w kolejnych kwartałach analizy przedstawiono w pliku obliczeniowy analizy BIA w zakładce *Dane z modelu*.

2.10. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy, nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycejskich oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem WZW B. Zgodnie z wytycznymi AOTM [28] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednio medyczne, koszty bezpośrednio niemedycejskie oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej, perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjentów zastosowana w tej analizie dotyczy kosztów leków i innych wyrobów medycznych ponoszonych w przypadku współpacenia.

W analizie uwzględniono koszty terapii AN oraz leczenia powikłań związanych z przewlekłym WZW B ponoszone przez płatnika publicznego. W ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego) i ich następstw (przeszczepu wątroby).

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w analizie ekonomicznej [26]. Poniżej przedstawiono wartości danych kosztowych wraz z założeniami dotyczącymi kosztów kolejnych linii leczenia AN przyjętymi w analizie BIA.

2.10.1. Leki

Koszty uwzględnionych w analizie AN (TDF, ADV, ETV i LAM) zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. [1].

Poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie BIA ceny jednostkowych opakowań AN.

Tabela 11.
Ceny jednostkowe opakowań leków w 2013 roku

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności
Tenofoviri disoproxilum fumaratum	Viread, tabl. powł., 245 mg	30 tabl.	5909990009589	1051.0, analogi nukleozydowe / nukleotydydowe inne niż lamiwudyna	1591,92	1687,44	1687,44	bezpł.
Adefoviri dipivoxilum	Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990009596	1051.1, analogi nukleozydowe / nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - adefowir	1814,40	1923,26	1923,26	bezpł.
Entekawirum	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30 tabl.	5909990619177	1051.2, analogi nukleozydowe / nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674,00	1774,44	887,22	bezpł.
Entekawirum	Baraclude, tabl., 1 mg	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990619191	1051.2, analogi nukleozydowe / nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674,00	1774,44	1774,44	bezpł.
Lamivudinum	ZEFFIX, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990479610	1067.0, Lamivudinum	225,70	239,24	239,24	bezpł.

UCZ – urzędowa cena zbytu;
CHB – cena hurtowa brutto

Zgodnie z obowiązującymi zasadami finansowania AN określonymi w wykazie leków refundowanych [1] obecnie dla każdego z analizowanych substancji czynnych dostępna jest osobna grupa limitowa (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). 23 kwietnia 2013 roku opublikowano stanowisko Rady Przejrzystości AOTM [10], w której zalecono włączenie ETV i TDF do jednej grupy limitowej, gdzie podstawą limitu będzie TDF. Jednocześnie tego samego dnia opublikowano pozytywną rekomendację Prezesa AOTM dotyczącą finansowania ETV w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-) w ramach odrębnej grupy limitowej [11]. Biorąc pod uwagę aktualny stan oraz treści przytoczonych dokumentów w analizie założono, że dla każdego z leków AN dostępna jest osobna grupa limitowa.

Podstawa limitu w danej grupie limitowej jest 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 albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa

limitowa [29]. W grupach limitowych dla TDF, ADV i LAM umieszczono po jednym opakowaniu dla każdej substancji czynnej, dlatego w świetle przytoczonych zapisów określających sposób wyznaczenia podstawy limitu w grupie limitowej, każde z opakowań dostępne w danej grupie limitowej stanowi podstawę limitu dla tej grupy, a leki wydawane są bezpłatnie.

W ramach grupy limitowej dla ETV aktualnie dostępne są dwa opakowania zawierające tę substancję czynną w dawkach: 0,5 mg oraz 1 mg. Limit finansowania wyznaczony został na podstawie wyceny dawki 1 mg. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B [1] ETV w dawce 0,5 mg wskazany jest u pacjentów nieleczonych wcześniej AN, zaś w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów leczonych uprzednio AN. Wskazania rejestracyjne dla ETV [31] precyzują dodatkowo, że dawka 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W związku z powyższym dawki 1 mg i 0,5 mg ETV stosowane są jako dawki dobowe w różnych populacjach pacjentów, a zatem nie powinny posiadać tego samego limitu finansowania. Jednocześnie zróżnicowanie kosztu dawki dobowej leku w zależności od stadium choroby nie wydaje się być uzasadnione. Ponadto, zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia lek stosowany w ramach programu lekowego powinien być wydawany bezpłatnie przy zerowej odpłatności pacjentów. W związku z powyższym terapia ETV w dawce 0,5 mg jest związane z koniecznością pokrycia różnicy w cenie hurtowej brutto i limitu finansowania przez świadczeniodawcę. Z danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży AN w Polsce [18] (zaprezentowanych w pliku obliczeniowym analizy na zakładce *Populacja*) wynika, że entekawir w dawce 0,5 mg jest sprzedawany w niewielkiej liczbie opakowań – może być to spowodowane opisanym powyżej problemem limitowania.

Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie BIA przyjęto, że wysokość podstawy limitu finansowania dla opakowania ETV zawierającego 30 dawek dobowych leku (wielkości 1 mg lub 0,5 mg) nie jest zależny od wielkości pojedynczej dawki i dla obu rozważanych opakowań ETV jest równa cenie hurtowej brutto tego opakowania. Oznacza to, że wysokość podstawy limitu dla tych opakowań wynosi 1774,44 zł.

Poniżej przedstawiono koszty poszczególnych opakowań AN uwzględnione w analizie BIA.

Tabela 12.
Koszty leków AN uwzględnione w analizie BIA

Nazwa	Liczba dawek dobowych w opakowaniu	Koszt płatnika [zł]	Koszt pacjenta [zł]
■	■	■	■
ADV	30	1923,26	0,00
ETV 0,5 mg	30	1774,44	0,00
ETV 1,0 mg	30	1774,44	0,00
LAM	28	239,24	0,00

Koszty obowiązują dla roku 2013 (przy marży hurtowej wynoszącej 6%).

Na potrzeby analizy BIA wyznaczono średni miesięczny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych AN. Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie zapisów projektu

programu lekowego dostarczonego przez Zamawiającego i obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. Przyjęte dawki dobowe dla poszczególnych substancji czynnych są zgodne z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego [12, 13, 31, 32]. W celu wyznaczenia miesięcznego kosztu terapii w latach 2014–2015, ceny hurtowe brutto poszczególnych opakowań leków przeliczono z uwzględnieniem wartości marży hurtowej w wysokości 5% określonej w ustawie refundacyjnej [29] dla tego okresu.

Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Miesięczny koszt terapii AN przyjęty w analizie BIA

Substancja	CHB [zł] w roku 2013	Dawka dobową [mg]	Liczba dawek dobowych w opakowaniu	Miesięczny koszt terapii [zł] w roku 2013	Miesięczny koszt terapii [zł] w latach 2014–2015
ADV	1923,26	10	30	1 949,97	1 931,58
EDV 0,5 mg	1774,44	0,5	30	1 799,09	1 782,11
EDV 1 mg		1,0			
LAM	239,24	100	28	259,89	257,44

CHB – cena hurtowa brutto

W celu wyznaczenia średniego kosztu miesięcznej terapii AN w II linii leczenia tymi lekami, zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 2.7, dokonano uśrednienia kosztów miesięcznej terapii TDF, ETV i ADV z wyłączeniem kosztu tego AN, który stosowany był w I linii leczenia. W obliczeniach dla II linii AN nie uwzględniono kosztów LAM. Założenie to zostało podyktowane zmianami zasad leczenia przewlekłego WZW B w Polsce, jakie miały miejsce w ostatnich latach w przypadku pacjentów z HBeAg(+). Po dopuszczeniu w tej populacji pacjentów możliwości stosowania w I linii leczenia AN ETV, ADV i TDF, stosowanie LAM w tej grupie zostało całkowicie wykluczone [1]. W związku z tym założono, że również w przypadku dopuszczenia stosowania AN innych niż LAM w I linii leczenia w populacji docelowej analizy, stosowanie LAM w monoterapii nie będzie możliwe w programie lekowym. W analizie założono tym samym, że LAM będzie stosowana jedynie w przypadku terapii skojarzonej dwoma AN, a zatem w III linii leczenia AN.

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV (PGE HBV) [34] w przypadku niepowodzenia I linii leczenia AN są różne w zależności od zastosowanego leku. Po niepowodzeniu terapii I linii AN z zastosowaniem ADV, LAM lub TDF zalecane jest podjęcie terapii ETV, zaś po niepowodzeniu terapii ADV (w przypadku lekooporności pierwotnej) lub ETV zalecane jest zastosowanie TDF. Biorąc pod uwagę przedstawione zapisy, w analizie wrażliwości (wariant C1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że leki stosowane w II linii leczenia AN w populacji docelowej są zgodne z zaleceniami PGE HBV.

Zgodnie z założeniami analizy przyjętymi w zakresie terapii stosowanych w III linii leczenia AN (opisanymi w rozdz. 2.7) miesięczny koszt terapii w tej linii leczenia AN przyjęto jako średni miesięczny koszt leczenia pacjentów terapią skojarzoną analogu nukleozydowego i nukleotydu, tj. TDF + ETV, TDF + LAM, ADV + LAM lub ADV + ETV. Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń założono równe udziały poszczególnych terapii.

Uwzględnione w analizie BIA miesięczne koszty terapii w II i III linii leczenia AN przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14.
Miesięczne koszty leków [zł] uwzględnione w II linii leczenia AN

I linia AN	Analiza podstawowa		Wariant C1	
	Koszt miesięczny	Uwzględnione terapie	Koszt miesięczny	Uwzględnione terapie
ETV	■	ADV i TDF	■	TDF
LAM	■	ETV, ADV i TDF	1 782,11	ETV
TDF	1 856,85	ETV i ADV	1 782,11	ETV

Tabela 15.
Miesięczne koszty leków [zł] uwzględnione w III linii leczenia AN

I linia AN	Koszt miesięczny	Uwzględnione terapie
ETV		
LAM	■	TDF + ETV, TDF + LAM, ADV + LAM lub ADV + ETV
TDF		

2.10.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B [1] oraz projektu tego dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego, schemat monitorowania terapii AN nie jest zależny od zastosowanego leku bądź linii leczenia (■). W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją TDF w I linii leczenia AN w populacji docelowej analizy, zasady i wycena monitorowania terapii nie ulegną zmianie. Jednocześnie obowiązująca wycena kosztów monitorowania terapii jest odmienna w przypadku terapii lamiwudyną oraz innym AN.

Wycenę kosztów monitorowania w I linii leczenia AN i leczenia powikłań (CC – wyrównana marskość wątroby, DC – niewyrównana marskość wątroby, HCC – rak wątrobowokomórkowy, LT – przeszczep wątroby i stan po LT) w populacji docelowej przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej opracowanej dla rozważanego problemu zdrowotnego [26]. Szczegółowe omówienie danych wykorzystanych w tej części analizy wraz z uzasadnieniem przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Na potrzeby analizy BIA wyznaczono kwartalny koszt monitorowania dla poszczególnych terapii AN stosowanych w leczeniu WZW B. Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej koszt monitorowania terapii skojarzonej dwoma lekami AN przyjęto jako równy wyższemu z kosztów monitorowania monoterapii z zastosowaniem tych leków. Średni kwartalny koszt monitorowania pacjentów w II i III linii leczenia AN wyznaczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie BIA w zakresie schematów terapeutycznych stosowanych w tych liniach leczenia AN (opisanymi w rozdz. 2.10.1).

Na potrzeby analizy BIA na podstawie wyników analizy ekonomicznej uzyskanych w wariancie podstawowym wyznaczono roczne koszty leczenia powikłań (oraz ich następstw) przewlekłego WZW B: marskości wątroby (z wyróżnieniem postaci wyrównanej (CC) i niewyrównanej (DC)), raka wątrobowokomórkowego (HCC), przeszczepu wątroby oraz stanu po przeszczepie wątroby. W analizie ekonomicznej rozróżniono wysokość kosztu po przeszczepie wątroby w pierwszym oraz kolejnych latach po przeszczepie. Na potrzeby analizy BIA przyjęto, że średni koszt leczenia pacjentów po przeszczepie wątroby jest stały, niezależny od czasu, jaki upłynął od transplantacji i równy średniej kosztów w pierwszym i kolejnych latach, jakie upłynęły od tego zdarzenia.

Poniżej przedstawiono wartości poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie BIA.

Tabela 16.
Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie BIA – analiza podstawowa

Kategoria	Koszt roczny	Koszt kwartalny
Koszty monitorowania leczenia		
LAM	2 496 zł	624 zł
Pozostałe AN (TDF, ADV, ETV)	2 340 zł	585 zł
II linia leczenia	-	585 zł
III linia leczenia	-	605 zł
Remisja	340 zł	85 zł
Brak leczenia	96 zł	24 zł
Koszty leczenia powikłań		
CC	2 881 zł	720 zł
DC	29 896 zł	7 474 zł
HCC	42 697 zł	10 674 zł
Przeszczep wątroby ^a	200 000 zł	200 000 zł
Okres po przeszczepie wątroby	31 553 zł	7 888 zł

a) koszt jednorazowy

Zastosowany w analizie BIA sposób naliczania kosztów leczenia powikłań (Tabela 16) pozwala uwzględnić w przeprowadzonych oszacowaniach koszty tych powikłań, które wystąpią w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia AN (tj. w okresie objętym horyzontem czasowym analizy). Powikłania WZW B są zdarzeniami odległymi. Oszczędności wynikające z ograniczenia częstości występowania powikłań

WZW B po zastosowaniu TDF będą widoczne w budżecie płatnika, jednak w horyzoncie czasowym dłuższym niż uwzględniony w niniejszej analizie. Jednocześnie uwzględnienie w analizie BIA horyzontu czasowego na tyle długiego, aby zaprezentować wpływ tych oszczędności na wydatki płatnika publicznego, byłoby niezasadne i obciążone znaczną niepewnością ze względu na nieustające zmiany na rynku leków, których kierunek i dynamikę nie sposób przewidzieć w dłuższym horyzoncie czasowym.

W celu przybliżonego oszacowania omawianych kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono średni koszt leczenia powikłań WZW B występujących w trakcie całego życia pacjenta wyznaczony na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Koszty leczenia powikłań dla poszczególnych AN wyznaczono na analizy wrażliwości jako iloraz całkowitego kosztu leczenia powikłań przez całe życie pacjenta oraz średniego czasu trwania życia pacjenta (LY) uzyskane w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu braku dyskontowania. Z uwagi na rosnące prawdopodobieństwo występowania powikłań w miarę progresji choroby przyjęty w analizie wrażliwości sposób wyznaczenia kosztów ich leczenia pozwolił na uwzględnienie w wynikach analizy oszczędności w tej kategorii kosztowej, które pojawią się w dłuższym horyzoncie czasowym. Niemniej jednak całkowite oszczędności wynikające z obniżenia kosztów leczenia powikłań w przypadku dopuszczenia finansowania tenofoviru w populacji docelowej powinny być znacznie wyższe, niż uwzględnione w niniejszej analizie. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli i zastosowano w obliczeniach analizy wrażliwości (wariant D).

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych powikłań uwzględnionych w analizie przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy, na zakładce *Dane z modelu*.

Tabela 17.
Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie BIA – analiza wrażliwości

I linia AD	Koszt kwartalny
TDF	■
ADV	287 zł
ETV	261 zł
LAM	278 zł

2.11. 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 populacji pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe 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: wartości parametrów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [26].

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy BIA w wariantcie podstawowym dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW B z oznaczeniem HBeAg(-), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą analogów nukleotydów/nukleozydów (AN).

W scenariuszu prognozowanym założono, że począwszy od 1 stycznia 2014 roku tenofovir (TDF) będzie finansowany w populacji docelowej w I linii leczenia AN w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę obowiązujące zapisy prawne dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B, scenariusz aktualny analizy opracowano w dwóch opcjach. W opcji I założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w I linii leczenia AN stosowana jest entekawir (ETV), zaś w opcji II przyjęto, że terapia AN w populacji docelowej analizy rozpoczynana jest od lamiwudyny (LAM).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania interwencji porównywanych w analizie (program lekowy), wyniki dla obydwu perspektyw są jednakowe (pacjent nie ponosi kosztów leczenia w ramach programu lekowego). Z tego względu wyniki analizy przedstawiono bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz aktualny

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN, wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015. Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 683 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1077 pacjentów na koniec 2015 roku dla opcji I oraz 649 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1036 pacjentów na koniec roku 2015 dla opcji II, z czego u żadnego z pacjentów na tym etapie leczenia nie będzie stosowana terapia TDF.

Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku dla opcji I oraz 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1189 pacjentów na koniec 2015 roku dla opcji II.

Szczegółowe wyniki analizy w zakresie liczebności populacji docelowej w scenariuszu aktualnym (dla opcji I i II) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18.
Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny (opcja I)

AN	Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie AN w danym roku		Pacjenci w I linii leczenia AN		Pacjenci leczeni AN	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
TDF	0	0	0	0	0	0
ADV	0	0	0	0	0	0
ETV	687	758	683	1 077	685	1 084
LAM	0	0	0	0	0	0

Tabela 19.
Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny (opcja II)

AN	Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie AN w danym roku		Pacjenci w I linii leczenia AN		Pacjenci leczeni AN	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
TDF	0	0	0	0	0	0
ADV	0	0	0	0	0	0
ETV	0	0	0	0	0	0
LAM	687	758	649	1 036	685	1 189

3.1.2. Scenariusz prognozowany

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN, wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015. Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 685 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku. U wszystkich pacjentów leczenie AN rozpoczęte zostanie od TDF.

Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku.

Szczegółowe wyniki analizy w zakresie liczebności populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany

I linia AN	Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie AN w danym roku		Pacjenci w I linii leczenia AN		Pacjenci leczeni AN	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
TDF	687	758	685	1 084	685	1 084
ADV	0	0	0	0	0	0
ETV	0	0	0	0	0	0
LAM	0	0	0	0	0	0
Łącznie	687	758	685	1 084	685	1 084

3.2. Wydatki płatnika

3.2.1. Scenariusz aktualny – opcja I

W scenariuszu aktualnym w opcji I (przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczynana będzie od ETV) prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej wynosić będą [REDACTED], w tym wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN wyniosą [REDACTED].

W scenariuszu aktualnym płatnik nie będzie ponosił wydatków na TDF stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej w każdym roku analizy.

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) wyniosą około [REDACTED].

Tabela 21.
Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny, opcja I [mln zł]

Kategoria kosztowe	2014	2015
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
I linia leczenia AN:	[REDACTED]	[REDACTED]
TDF	[REDACTED]	[REDACTED]
ADV	[REDACTED]	[REDACTED]
ETV	[REDACTED]	[REDACTED]
LAM	[REDACTED]	[REDACTED]
II linia leczenia AN	[REDACTED]	[REDACTED]
III linia leczenia AN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztowe	2014	2015
Koszty leczenia powikłań	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.2.2. Scenariusz aktualny – opcja II

W scenariuszu aktualnym w opcji II (przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczyna się od LAM) prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej wynoszą [redacted], w tym wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN wynoszą [redacted].

W scenariuszu aktualnym płatnik nie będzie ponosił wydatków na TDF stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej w każdym roku analizy.

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) wyniosą około [redacted].

Tabela 22.
Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny, opcja II [mln zł]

Kategoria kosztowe	2014	2015
Koszty leków, w tym:	■	■
I linia leczenia AN:	■	■
TDF	■	■
ADV	■	■
ETV	■	■
LAM	■	■
II linia leczenia AN	■	■
III linia leczenia AN	■	■
Koszty monitorowania	■	■
Koszty leczenia powikłań	■	■
Wydatki całkowite	■	■

3.2.3. Scenariusz prognozowany

W scenariuszu prognozowanym (przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczyna się od TDF) prognozowane wydatki płatnika na AN pacjentów w populacji docelowej wynoszą [redacted], w tym wydatki ponoszone

przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN wyniosą [REDACTED].

Wydatki płatnika ponoszone na TDF w I linii leczenia AN w populacji docelowej wyniosą około [REDACTED].

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) wyniosą około [REDACTED].

Tabela 23.
Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
I linia leczenia AN:	[REDACTED]	[REDACTED]
TDF	[REDACTED]	[REDACTED]
ADV	[REDACTED]	[REDACTED]
ETV	[REDACTED]	[REDACTED]
LAM	[REDACTED]	[REDACTED]
II linia leczenia AN	[REDACTED]	[REDACTED]
III linia leczenia AN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia powikłań	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.4. Wydatki inkrementalne – opcja I

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego (zakładając, że przy braku finansowania interwencji ocenianej w tym wskazaniu stosowany będzie ETV) [REDACTED].

Prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej [REDACTED], w tym wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN [REDACTED].

Wydatki płatnika ponoszone na TDF w I linii leczenia AN w populacji docelowej [REDACTED].

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) [REDACTED].

Tabela 24.
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, opcja I [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
Wydatki całkowite		

3.2.5. Wydatki inkrementalne – opcja II

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF w populacji docelowej analizy w ramach programu lekowego (zakładając, że przy braku finansowania interwencji ocenianej w tym wskazaniu stosowana będzie LAM) nastąpi wzrost wydatków płatnika.

Prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej [redacted], w tym wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN [redacted].

Wydatki płatnika ponoszone na TDF w I linii leczenia AN w populacji docelowej [redacted].

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) [redacted].

Tabela 25.
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, opcja II [mln zł]

Kategoria	2014	2015
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		

Kategoria	2014	2015
LAM	■	■
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 26.
Podsumowanie wyników analizy BIA – liczba pacjentów leczonych AN

Kategoria	I linia AN		TDF w I linii AN	
	2014	2015	2014	2015
Scenariusz aktualny (opcja I)				
Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie AN w roku	■	■	■	■
Pacjenci w I linii leczenia AN na koniec roku	■	■	■	■
Pacjenci leżeni AN na koniec roku	■	■	■	■
Scenariusz prognozowany				
Pacjenci, u których rozpoczęto leczenie AN w roku	■	■	■	■
Pacjenci w I linii leczenia AN na koniec roku	■	■	■	■
Pacjenci leżeni AN na koniec roku	■	■	■	■

Tabela 27.
Podsumowanie wyników analizy BIA – wydatki płatnika [mln zł]

Scenariusz	Koszty AN		Koszty I linii AN		Koszty TDF		Koszty całkowite	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Scenariusz aktualny – opcja I	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz aktualny – opcja II	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prognozowany	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Koszty AN		Koszty I linii AN		Koszty TDF		Koszty całkowite	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Wydatki inkrementalne – opcja I	■	■	■	■	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne – opcja II	■	■	■	■	■	■	■	■

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych TDF zwiększy spektrum terapeutyczne u pacjentów z przewlekłym WZW B w I linii leczenia AN. Dostęp do dodatkowej opcji terapeutycznej zostałby zapewniony dla całej grupy pacjentów z populacji docelowej, dla których aktualnie jedyną opcją terapeutyczną jest LAM. Ponadto zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, stosowanie tego leku nie jest zalecane w rozważanej populacji pacjentów – LAM wskazana jest wyłącznie w przypadku braku dostępu do innych AN, co więcej jej stosowanie wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem indukcji lekooporność w porównaniu do pozostałych AN. [11, 13]

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie TDF u pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 28.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu TDF w populacji docelowej analizy

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	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	
Zapewnienie 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	Badana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z populacji docelowej. Technologia obecnie wykorzystywana w tej populacji jest tam stosowana wbrew wskazaniam rejestracyjnym i najpewniej generuje gorsze wyniki kliniczne od pozostałych AN.
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.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	W kontekście wieloletnich starań pacjentów i środowisk eksperckich o poszerzenie spektrum terapeutycznego w rozważanym wskazaniu, pozytywna decyzja refundacyjna dla TDF powinna zwiększyć satysfakcję chorych z otrzymywanej opieki medycznej. Biorąc pod uwagę aspekty kliniczne, satysfakcja z leczenia prawdopodobnie ulegnie poprawie.
Ryzyko niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Badana technologia jest aktualnie stosowana w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-), jednak w kolejnych liniach leczenia AN. Biorąc to pod uwagę oraz w świetle wieloletnich starań pacjentów i środowisk eksperckich o poszerzenie dostępnego w populacji docelowej spektrum terapeutycznego o TDF należy uznać, że ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
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 dane o skuteczności TDF w rozważanym wskazaniu, zastosowanie innego AN o niższej skuteczności (w szczególności LAM) może budzić wątpliwości ze strony lekarzy/pacjentów, czy takie postępowanie jest uzasadnione.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie TDF	Identyczna jak dla metod alternatywnych.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu TDF	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 niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy BIA w wariantach podstawowych dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z oznaczeniem HBeAg(-), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą analogów nukleotydów/nukleozydów (AN).

Rozważono utrzymanie obecnej sytuacji, w której entekawir (w opcji I) lub lamiwudyna (w opcji II) jest jedyną opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych w I linii leczenia AN przewlekłego WZW B w ramach obowiązującego programu lekowego w zdefiniowanej populacji docelowej (zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTM wydanymi dla rozważanego problemu zdrowotnego oraz obowiązującymi zapisami prawnymi dotyczącymi leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B), a także przedstawiono prognozę zmian w wydatkach płatnika w przypadku rozpoczęcia finansowania tenofowiru w populacji docelowej.

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015.

W scenariuszu aktualnym w opcji I liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 649 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1036 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1189 pacjentów na koniec 2015 roku. W opcji II liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 683 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1077 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku. U żadnego z pacjentów, u których rozpoczęto I linię leczenia, nie będzie stosowana terapia TDF.

W scenariuszu prognozowanym liczba pacjentów w I linii leczenia AN wyniesie 685 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku.

Scenariusz aktualny – opcja I



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz aktualny – opcja II

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz prognozowany

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne – opcja I

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne – opcja II

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza wrażliwości – opcja I i opcja II

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej mają niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2) oraz, w przypadku opcji I, niepewność w zakresie udziałów leków w rynku w scenariuszu prognozowanym (wariant B1). W analizie opracowanej dla opcji I wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant B1 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika. W analizie opracowanej dla opcji II wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant A2 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika

W przypadku uwzględnienia skrajnych wartości parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (wariant E1 i E2) mają miejsce zmiany wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie, których kierunki są przeciwne. W przypadku uwzględnienia wariantu E1 ma miejsce spadek wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy, natomiast w przypadku uwzględnienia wariantu E2 ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych w drugim roku refundacji. Pozostałe z uwzględnionych wariantów nie wpływają znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy lub ich wpływ jest niewielki.

6. WNIOSKI

Wpływ pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru w terapii pierwszoliniowej AN przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z HBeAg(-) jest ściśle uzależniony od założeń przyjętych w zakresie schematów terapeutycznych stosowanych w przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego ocenianej technologii medycznej. ■

[Redacted content]

7. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru (produkt leczniczy Viread®, TDF) w terapii pierwszoliniowej analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego WZW B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)). Analizę przeprowadzono w warunkach polskich przy założeniu, że TDF będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) [1], którego zapisy zmodyfikowano w sposób umożliwiający stosowanie ocenianej technologii w populacji docelowej analizy.

W świetle obowiązujących zapisów programu leczenia przewlekłego WZW B jedynym analogiem nukleozydów/nukleotydów dostępnym we wnioskowanej populacji pacjentów jest lamiwudyna (LAM). Lek ten stosowany jest w rozważanej populacji poza wskazaniami rejestracyjnymi, zgodnie z którymi stosowanie LAM jest zalecane jedynie w przypadku braku dostępu do innych AN. W świetle danych klinicznych o występowaniu lekooporności na LAM (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach stosowania leku [11]) przytoczone ograniczenie wydaje się być uzasadnione. Argument ten był wielokrotnie podnoszony przez grupy pacjentów i środowiska eksperckie w staraniach o poszerzenie spektrum terapeutycznego w rozważanym wskazaniu. Biorąc powyższe pod uwagę należy uznać, że pozytywna decyzja o objęciu TDF refundacją pozwoli na poprawę dostępności do bezpiecznego i skutecznego leczenia przeciwwirusowego w populacji docelowej.

23 września 2013 roku opublikowano rekomendację Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (substancja czynna entekawir, ETV) w ramach programu lekowego w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN u pacjentów z HBeAg(-) [11]. Wprowadzenie zmian w przytoczonym programie zgodnie z zaleceniami Prezesa AOTM zawartymi w przytoczonym dokumencie spowoduje, że w ocenianej populacji chorych możliwe będzie stosowanie ETV.

Z uwagi na dostępność dwóch alternatywnych zapisów regulujących leczenie przewlekłego WZW B w Polsce w ramach przeprowadzonej analizy BIA uwzględniono dwie opcje obliczeń. Zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTM wydanymi dla rozważanego problemu zdrowotnego w pierwszej opcji założono, że w przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego technologii medycznych u wszystkich pacjentów w I linii leczenia AN stosowana jest terapia ETV. W drugiej opcji zgodnie z obowiązującym programem leczenia przewlekłego WZW B założono, że terapią stosowaną w I linii leczenia AN jest LAM.

W analizie wykazano, że wpływ objęcia refundacją TDF w leczeniu pacjentów z populacji docelowej analizy na całkowite wydatki płatnika w ciągu pierwszych dwóch lat jest ściśle uzależnione od terapii uwzględnionej w scenariuszu aktualnym analizy. Koszt terapii ETV jest wyższy niż koszt terapii TDF,

dlatego w przypadku uwzględnienia w analizie, że jedyną opcją terapeutyczną finansowaną aktualnie ze środków publicznych w I linii leczenia AN przewlekłego WZW B w ramach obowiązującego programu lekowego w zdefiniowanej populacji docelowej jest ETV, następuje spadek wydatków płatnika, a zatem generowane są oszczędności. W przypadku uwzględnienia, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej aktualnie stosowana jest LAM, następuje wzrost wydatków płatnika. Należy podkreślić, że, obok różnicy w kosztach TDF i LAM, główną przyczyną wzrostu wydatków jest dłuższy czas trwania terapii I linii z zastosowaniem TDF – terapię tym lekiem przerywa mniej pacjentów, niż terapię LAM, ze względu na znacznie niższe prawdopodobieństwo wykształcenia się lekooporności u pacjentów leczonych TDF. Podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania TDF będzie natomiast generować oszczędności płatnika w zakresie finansowania kolejnych linii terapii względem kosztów oszacowanych dla LAM, jak również ETV, co jest konsekwencją wyższej skuteczności TDF względem tych leków.

Ścieżka terapeutyczna stosowana w ramach obowiązującego programu lekowego odbiega od standardów leczenia przewlekłego WZW B określonych w wytycznych postępowania w rozważanym wskazaniu. W opublikowanych rekomendacjach Prezesa AOTM wyróżniono najistotniejsze różnice i zalecono wprowadzenie w trybie pilnym odpowiednich zmian w opisie przytoczonego programu lekowego zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych oraz krajowych i zagranicznych rekomendacji klinicznych. Zwrócono również uwagę, że część zapisów obowiązującego programu stanowi błędy merytoryczne, niekorzystne dla pacjentów z ocenianej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Największym źródłem niepewności w analizie wydaje się być oszacowanie liczebności populacji docelowej. W obliczeniach przeprowadzonych w tym zakresie konieczne było uwzględnienie szeregu założeń oraz źródeł danych o zróżnicowanej jakości. Jednocześnie wartość tego parametr wpływa proporcjonalnie na wielkość oszacowanych w analizie wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach analizy. W analizie wrażliwości dokonano alternatywnych oszacowań w oparciu o dostępne dane z rejestru NIZP-PZH dotyczące zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce oraz z serwisu kolejkowego NFZ. Uzyskane wyniki określają zakres, w jakich powinna znaleźć się rzeczywista liczba pacjentów w populacji docelowej w analizowanym okresie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W obu rozważanych opcjach analizy BIA górne ograniczenie przedstawionych zakresów są maksymalnymi wydatkami inkrementalnymi oszacowanymi w analizie.

8. OGRANICZENIA

- Prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie kompilacji danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego, danych z badań obserwacyjnych i danych dotyczących skuteczności terapii interferonami w leczeniu przewlekłego WZW B. Uzyskane oszacowanie liczebności populacji docelowej ma charakter przybliżony i jest obarczone niepewnością wynikającą z różnorodności źródeł danych, ich jakości oraz zasadności przyjętych założeń. Wpływ przyjętego podejścia na wyniki analizy BIA został zbadany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.
- Ścieżka terapeutyczna w leczeniu przewlekłego WZW B uwzględniona w analizie BIA odbiega od określonej w obowiązującym programie lekowym. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- W analizie BIA szereg danych przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
- W analizie przyjęto założenie, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF w populacji docelowej będzie skutkowało wykluczeniem możliwości zastosowania monoterapii LAM w leczeniu przewlekłego WZW B. W rzeczywistości założenie to nie musi być spełnione. Jednocześnie uwzględnienie tego założenia pozwala na oszacowanie maksymalnych zmian w wydatkach płatnika wynikających z objęcia TDF refundacją w I linii leczenia AN u pacjentów z przewlekłym WZW B.
- W analizie założono, że koszt terapii pacjenta w II linii leczenia AN odpowiada średniemu kosztowi monoterapii z zastosowaniem TDF, ADV lub ETV z wyłączeniem kosztu tego AN, który stosowany był w I linii leczenia, zaś koszt terapii pacjenta w III linii leczenia AN odpowiada średniemu kosztowi terapii skojarzonej analogu nukleotydowego i analogu nukleozydowego.
- Oszacowanie kosztów przeprowadzono w analizie na podstawie zasad wyceny świadczeń medycznych aktualnych na dzień zakończenia prac nad analizą. W przypadku zmiany w sposobie wyceny świadczeń medycznych wyniki analizy mogą ulec zmianie.
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

9. BIBLIOGRAFIA

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf.
2. Projekt programu "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) otrzymany przez Zamawiającego.
3. Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 1. Kraków 2005.
4. Juszczak J. Hepatitis B: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza*. 2005; (1):70–76.
5. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50(3):661–662.
6. Jones J, Shepherd J, Baxter L, i in. 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.
7. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, i in. 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.
8. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*. 2004; 11(2):97–107.
9. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(5 Suppl):S96–S102.
10. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/SRP/U_28_466_130923_stanowisko_196_Baraclude\(entekawir\).pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/SRP/U_28_466_130923_stanowisko_196_Baraclude(entekawir).pdf).
11. Rekomendacja nr 126/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/REK/RP_126_2013_Baraclude.pdf.
12. Charakterystyka produktu leczniczego. Tenofovir (Viread). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf.
13. Charakterystyka produktu leczniczego. Lamivudyna (Zeffix). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000242/WC500048387.pdf.
14. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-lipiec 2013). http://nfz.gov.pl/new/art/5710/ref_w_chem_pl_sty_lip_2013.xls.
15. Program zdrowotny Ministerstwa Zdrowia pt.: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2010-2011. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_hiv_08062010.pdf (20.11.2013).
16. Program zdrowotny Ministra Zdrowia. Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2012-2016. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/progr_antyretrowirusowe_20120724 (20.11.2013).
17. ██████████ i in. Analiza kliniczna. Tenofovir (Viread®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe. HTA Consulting (2013).
18. Wielkość sprzedaży opakowań preparatów dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW. Dane otrzymane od Zamawiającego.
19. Adamczyk K, Borek E, Kołasa K. Analiza racjonalizacyjna leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B po wprowadzeniu zmodyfikowanego programu lekowego w Polsce. *Zakażenia*. 2012; (2):50–61.
20. Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, i in. 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.

21. Kołakowska-Rzadzka A, Berak H, Stańczak J, i in. Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. *Przegląd epidemiologiczny*. 2010; 64(1):69–71.
22. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, i in. 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.
23. 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> (20.11.2013).
24. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012). http://nfz.gov.pl/new/art/5537/subst_w_chem_pt_sty_gru_2012.xls.
25. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Baza EPIMELD. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (20.11.2013).
26. ██████████ Analiza ekonomiczna. Tenofovir (Viread®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe. HTA Consulting (2013).
27. Rejestr NFZ - Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej. Dane do pobrania [stan na 31 października 2013]. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1156> (20.10.2013).
28. 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).
29. 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> (28.6.2013).
30. Rejestr NFZ - Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej. Strona główna. <https://kolejki.nfz.gov.pl/koc/kolejkiSzukaj.do;jsessionid=CCC2C99F6233147D1CCDB20B962D3AD6> (20.10.2013).
31. Charakterystyka produktu leczniczego. Entekawir (Baraclude). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf.
32. Charakterystyka produktu leczniczego. Adefowir (Hepsera). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf.
33. 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 leczenia szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3912>.
34. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, i in. Wytyczne PGE HBV, Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. 2010; 64;:81–82.
35. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-lipiec 2013). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710> (20.11.2013).
36. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5660> (20.11.2013).
37. 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.
38. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, i in. 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.
39. 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.
40. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2006 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2006/index_mp.html (20.11.2013).
41. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2005 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2005/index_mp.html (20.11.2013).
42. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2007 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2007/index_mp.html (20.11.2013).
43. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/index_mp.html (20.11.2013).
44. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/index_mp.html (20.11.2013).

45. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/index_mp.html (20.11.2013).
46. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/index_mp.html (20.11.2013).
47. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/index_mp.html (20.11.2013).
48. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2013 roku. Dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/index_mp.html (20.11.2013).
49. 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).
50. 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).
51. 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).
52. 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).
53. 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).
54. 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).
55. 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).
56. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Biuletyn roczny. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf (29.1.2013).
57. Dane GUS. Bank Danych Lokalnych. http://www.stat.gov.pl/bdl/app/strona.html?p_name=indeks (20.11.2013).
58. Ślusarczyk J, Białkowska J, Bucholc B, i in. Genotypy HBV u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z terenu centralnej Polski. *Przegląd epidemiologiczny*. 2006; 60:555–561.
59. Wstępna serologiczna i wirusologiczna ocena skuteczności 48-tygodniowej terapii lamiwudyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wojewódzki Szpital Zakaźny, Warszawa. Stowarzyszenie Prometeusze. <http://www.prometeusze.pl/lamiwudyna.php> (20.11.2013).
60. 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).

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów z HIV leczonych TDF w Polsce w ramach programu zdrowotnego MZ.....	15
Tabela 2.	Liczba pacjentów, u których TDF (w dawce 245 mg, tabletki powlekane) jest obecnie stosowany	15
Tabela 3.	Liczebność populacji docelowej w 2013 roku	16
Tabela 4.	Aktualne wydatki NFZ w populacji docelowej – stan na rok 2013	16
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	20
Tabela 6.	Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza podstawowa	26
Tabela 7.	Prognozowana liczebność populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości.....	27
Tabela 8.	Dawkowanie AN uwzględnione w analizie BIA.....	27
Tabela 9.	Prognozowane rozpowszechnienie AN w populacji docelowej uwzględnione w scenariuszu aktualnym.....	28
Tabela 10.	Rozpowszechnienie AN w populacji docelowej uwzględnione w scenariuszu prognozowanym.....	30
Tabela 11.	Ceny jednostkowe opakowań leków w 2013 roku	33
Tabela 12.	Koszty leków AN uwzględnione w analizie BIA	34
Tabela 13.	Miesięczny koszt terapii AN przyjęty w analizie BIA.....	35
Tabela 14.	Miesięczne koszty leków [zł] uwzględnione w II linii leczenia AN	36
Tabela 15.	Miesięczne koszty leków [zł] uwzględnione w III linii leczenia AN	36
Tabela 16.	Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie BIA – analiza podstawowa.....	37
Tabela 17.	Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie BIA – analiza wrażliwości.....	38
Tabela 18.	Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny (opcja I).....	41
Tabela 19.	Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz aktualny (opcja II).....	41
Tabela 20.	Liczba pacjentów leczonych AN w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany.....	42
Tabela 21.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny, opcja I [mln zł].....	42
Tabela 22.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz aktualny, opcja II [mln zł].....	43
Tabela 23.	Wydatki płatnika – analiza podstawowa, scenariusz prognozowany [mln zł].....	44
Tabela 24.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, opcja I [mln zł]	45
Tabela 25.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2015 – analiza podstawowa, opcja II [mln zł]	45
Tabela 26.	Podsumowanie wyników analizy BIA – liczba pacjentów leczonych AN	46
Tabela 27.	Podsumowanie wyników analizy BIA – wydatki płatnika [mln zł]	46
Tabela 28.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu TDF w populacji docelowej analizy.....	49
Tabela 29.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy BIA	62
Tabela 30.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	64
Tabela 31.	Wydatki inkrementalne płatnika w latach 2014-2015 [mln zł] uzyskane na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości tej analizy - opcja I	65
Tabela 32.	Wydatki inkrementalne płatnika w latach 2014-2015 [mln zł] uzyskane na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości tej analizy - opcja II	66

Tabela 33. Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, opcja I	67
Tabela 34. Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, opcja I	67
Tabela 35. Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, opcja II	68
Tabela 36. Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, opcja II	68
Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce zastosowana w bazie Medline	71
Tabela 38. Oszacowanie liczby sprzedanych opakowań leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w 2012 i 2013 roku – porównanie danych sprzedażowych oraz danych NFZ.....	75
Tabela 39. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programie leczenia przewlekłego WZW B.....	75
Tabela 40. Porównanie oszacowania liczby sprzedanych jednostek leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w latach 2011–2012 na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych	76
Tabela 41. Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce (Adamczyk 2012)	79
Tabela 42. Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce (Adamczyk 2012)	79
Tabela 43. Liczba pacjentolat terapii przewlekłego WZW B w kolejnych półroczach w okresie od marca 2010 do marca 2011 roku wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych.....	79
Tabela 44. Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 – analiza podstawowa	82
Tabela 45. Liczba nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce w latach 2005–2012 na podstawie danych NIZP-PZH.....	83
Tabela 46. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłym WZW B i odsetek pacjentów w wieku ≥ 17 lat na podstawie danych NIZP-PZH	83
Tabela 47. Liczba pacjentów w wieku ≥ 17 lat z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 na podstawie danych dotyczących zapadalności w Polsce	84
Tabela 48. Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie w ramach programu lekowego na podstawie rejestru kolejek NFZ.....	85
Tabela 49. Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 na podstawie danych z serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia zdrowotne”	85
Tabela 50. Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2013–2014 – analiza wrażliwości.....	86
Tabela 51. Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN	86
Tabela 52. Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszego leczenia AN.....	87
Tabela 53. Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B po niepowodzeniu leczenia interferonami na podstawie Marcellin 2004.....	87
Tabela 54. Prognoza liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa	88
Tabela 55. Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości.....	89

10.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnym programem leczenia przewlekłego WZW B [1].....	13
---	----

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

Tabela 29.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy BIA

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.3	str. 15
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5 i 3.1	str. 23 i 40
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3	str. 15
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. 3.1.2	str. 41
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 4
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 i 3.2.2	str. 42-43
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. 3.2.3	str. 43
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.2.4 i 3.2.5	str. 44-46
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 12.1	str. 64
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...),	Rozdz. 2	str. 20-38
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2	str. 20-38
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 22
§ 6.2		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 22
§ 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. 23-27
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	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. 57
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 57

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 30.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2014	2015	
Liczebność populacji docelowej	A0	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego oraz danych z pracy Adamczyk 2012.		Rozdz. 12.2.2
	A1	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH o zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce.		
	A2	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych z serwisu „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej”.		
Udziały AN w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym	B0	100% udziałów TDF.		Rozdz. 2.7
	B1	Równe udziały TDF i ETV (50%).		
Koszty II linii leczenia AN	C0	Średnie koszty terapii bez uwzględnienia leku zastosowanego w I linii i LAM.		Rozdz. 2.10
	C1	Średnie koszty terapii lekiem wskazanym w zaleceniach PGE HBV.		
Koszty leczenia powikłań	D0	Średnie koszty leczenia powikłań wyznaczone w horyzoncie czasowym analizy.		Rozdz. 2.10
	D1	Średnie koszty leczenia powikłań wyznaczone w dożywotnim horyzoncie czasowym.		
Wartości parametrów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej	E0	Rozkład pacjentów między kolejnymi liniami leczenia oraz stanami zdrowia (remisją, brakiem leczenia lub zgonem) modelowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.9, 12.1.1
	E1	Wartość maksymalna wyników inkrementalnych analizy BIA określona na podstawie analizy ekonomicznej.		
	E2	Wartość minimalna wyników inkrementalnych analizy BIA określona na podstawie analizy ekonomicznej.		

12.1.1. Sposób przeprowadzenia oszacowań w wariancie E

W celu przeanalizowania wpływu niepewności założeń dotyczących przebiegu choroby przyjętych w analizie BIA na podstawie wyników analizy ekonomicznej [26], w ramach opracowanej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w wariancie maksymalnym oraz minimalnym (wariant E).

W tym celu w analizie BIA (osobno w opcji I i II) wyznaczono wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu rozkładów pacjentów między wyróżnione stany (tj. kolejne linie leczenia, remisję, brak leczenia i zgon), które uzyskano na podstawie wyników dla poszczególnych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanej w analizie ekonomicznej. Wydatki inkrementalne analizy BIA uzyskane w ten sposób przedstawiono w Tabeli 31 (opcja I) i Tabeli 32 (opcja II). Osobno dla opcji I i II analizy BIA wybrano dwa scenariusze, dla których suma oszacowanych wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy była odpowiednio najwyższa oraz najniższa spośród wszystkich rozważanych scenariuszy. Rozkłady pacjentów między wyróżnione stany zdrowia uzyskane dla tych scenariuszy posłużyły następnie odpowiednio w wariancie E1 i E2 analizy wrażliwości niniejszej analizy.

Tabela 31.
Wydatki inkrementalne płatnika w latach 2014-2015 [mln zł] uzyskane na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości tej analizy - opcja I

Wariant	Wydatki całkowite		
	2014	2015	2014-2015
Analiza podstawowa	■	■	■
Scenariusz 1	■	■	■
Scenariusz 2a	■	■	■
Scenariusz 2b	■	■	■
Scenariusz 3	■	■	■
Scenariusz 4a	■	■	■
Scenariusz 4b	■	■	■
Scenariusz 4c	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■
Scenariusz 6a	■	■	■
Scenariusz 6b	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■
Scenariusz 7b	■	■	■
Scenariusz 8a	■	■	■
Scenariusz 8b	■	■	■
Scenariusz 9	■	■	■

Tabela 32.

Wydatki inkrementalne płatnika w latach 2014-2015 [mln zł] uzyskane na podstawie wyników analizy ekonomicznej opracowanej dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości tej analizy - opcja II

Wariant	Wydatki całkowite		
	2014	2015	2014-2015
Analiza podstawowa	■	■	■
Scenariusz 1	■	■	■
Scenariusz 2a	■	■	■
Scenariusz 2b	■	■	■
Scenariusz 3	■	■	■
Scenariusz 4a	■	■	■
Scenariusz 4b	■	■	■
Scenariusz 4c	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■
Scenariusz 6a	■	■	■
Scenariusz 6b	■	■	■
Scenariusz 7a	■	■	■
Scenariusz 7b	■	■	■
Scenariusz 8a	■	■	■
Scenariusz 8b	■	■	■
Scenariusz 9	■	■	■

Dla opcji I sumaryczne wydatki inkrementalne są maksymalne przy uwzględnieniu rozkładu pacjentów uzyskanego w scenariuszu 1 analizy wrażliwości opracowanej w analizie ekonomicznej (wariant E1) oraz minimalne – w scenariuszu 8b (wariant E2). Dla opcji I sumaryczne wydatki inkrementalne są minimalne przy uwzględnieniu rozkładu pacjentów między wyróżnione stany uzyskanego w scenariuszu 8a analizy wrażliwości opracowanej w analizie ekonomicznej (wariant E1) oraz maksymalne – w scenariuszu 1 (wariant E2).

Wykorzystane podejście pozwoliło wskazać najszerszy zakres zmienności wyników inkrementalnych analizy BIA wynikającej z niepewności w zakresie wartości parametrów tej analizy zaczerpniętych z analizy ekonomicznej.

12.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości opracowane.

12.1.2.1. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji I

Tabela 33.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, opcja I

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	2014	2014	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A2	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant B1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E2	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 34.
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, opcja I

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	2014	2014	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A2	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant B1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E2	■	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji I wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2) oraz udziałów leków w rynku w scenariuszu prognozowanym (wariant B1).

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z rejestru NIZP-PZH dotyczące zapadalności przewlekłego WZW B w Polsce (wariant A1) ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu prognozowanym o około 22% w każdym roku analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z serwisu kolejowego NFZ (wariant A2) ma miejsce spadek wydatków ponoszonych przez płatnika od około 20% w pierwszym do około 24% w drugim roku analizy. Wpływ obu wariantów analizy wrażliwości na

wydatki inkrementalne jest zbliżony do wpływu na wydatki całkowite. W przypadku proporcjonalnego rozpowszechnienia udziałów TDF oraz ETV w rynku leków w scenariuszu prognozowanym ma miejsce wzrost o około 2% wydatków całkowitych oraz spadek o około 50% wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy.

Wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant B1 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika.

W przypadku uwzględnienia skrajnych wartości parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (wariant E1 i E2) mają miejsce zmiany wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie, których kierunki są przeciwne. W przypadku uwzględnienia wariantu E1 ma miejsce spadek wydatków inkrementalnych od około 8% w pierwszym do około 16% w drugim roku analizy, natomiast w przypadku uwzględnienia wariantu E2 ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych o około 5% w drugim roku analizy.

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

12.1.2.2. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji II

Tabela 35.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, opcja II

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	2014	2014	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A2	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant B1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E2	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 36.
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, opcja II

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	2014	2014	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant A2	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	2014	2014	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Wariant B1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E1	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant E2	■	■	■	■	■	■	■	■

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

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z rejestru NIZP-PZH dotyczące zapadalności przewlekłego WZW B w Polsce (wariant A1) ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu prognozowanym o około 22% w każdym roku analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z serwisu kolejkowego NFZ (wariant A2) ma miejsce spadek wydatków ponoszonych przez płatnika od około 20% w pierwszym do około 24% w drugim roku analizy. Wpływ obu wariantów analizy wrażliwości na wydatki inkrementalne jest zbliżony do wpływu na wydatki całkowite.

Wariant A1 jest minimalnym wariantem, natomiast wariant A2 jest maksymalnym wariantem oszacowania wydatków inkrementalnych płatnika.

W przypadku uwzględnienia skrajnych wartości parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (wariant E1 i E2) mają miejsce zmiany wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie, których kierunki są przeciwne. W przypadku uwzględnienia wariantu E1 ma miejsce spadek wydatków inkrementalnych od około 6% w pierwszym do około 17% w drugim roku analizy, natomiast w przypadku uwzględnienia wariantu E2 ma miejsce wzrost wydatków inkrementalnych o około 8% w drugim roku 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

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, a także określenia postępowania i przebiegu terapii u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

- zapisy prawne dotyczące leczenia przewlekłego WZW B w Polsce:

- opis obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” [1] oraz opisy terapeutycznych programów zdrowotnych regulujących przebieg leczenia przewlekłego WZW B w Polsce we wcześniejszych latach,
- rekomendacja nr 126/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)” [11],
- stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” [10],
- dostarczone przez Zamawiającego dane sprzedażowe dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w Polsce [18],
- praca Adamczyk 2012 [19],
- polskie badania obserwacyjne (Grabarczyk 2010 [20], Kołakowska-Radzka 2010 [21]),
- badanie randomizowane Marcellin 2004 [22],
- rejestracja zachorowań prowadzona przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [25],
- dane publikowane na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ):
 - komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [23, 24, 35],
 - dane z serwisu „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej” [30],
- dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej opracowanej dla rozważanego problemu zdrowotnego [26].

Zapisy prawne dotyczące leczenia przewlekłego WZW B w Polsce

Opisy obowiązującego programu lekowego i wcześniejszych terapeutycznych programów zdrowotnych dotyczących leczenia przewlekłego WZW B w Polsce oraz rekomendacja Prezesa AOTM i stanowisko Rady Przejrzystości opublikowane w sprawie oceny leku Baraclude® posłużyły do określenia sposobu postępowania w trakcie leczenia przewlekłego WZW B w Polsce.

Dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego [18]

Dostarczone przez Zamawiającego dane sprzedażowe dotyczyły wielkości sprzedaży opakowań wszystkich preparatów AN stosowanych w ramach programu leczenia przewlekłego WZW B w Polsce: TDF, ADV, ETV i LAM. Otrzymane dane dotyczyły sprzedaży w ramach wszystkich programów lekowych, w jakich wymienione leki mogą być stosowane. Aktualnie jedynie LAM jest stosowana, obok programu leczenia przewlekłego WZW B, w leczeniu WZW B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem [36]. Dostarczone dane obejmują sprzedaż w okresie od stycznia 2009 roku (za wyjątkiem danych sprzedażowych dla

LAM, które dostępne były od stycznia 2010 roku) do września 2013 roku z podziałem na poszczególne miesiące.

Dane sprzedażowe posłużyły w analizie BIA do oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2009–2011, a następnie prognozy liczebności tej populacji na lata 2014–2015.

Praca Adamczyk 2012

W pracy Adamczyk 2012 [19] przedstawiono opis metodyki i wyniki analizy racjonalizacyjnej opracowanej dla leczenia przewlekłego WZW B w Polsce po wprowadzeniu zmian w zapisach programu lekowego, mających na celu ich dostosowanie do wytycznych Polskiej Grupy Ekspertów HBV oraz standardów europejskich. W pracy przedstawiono strukturę populacji pacjentów z przewlekłym WZW B określoną na podstawie wyników badań rynku leków przeciwwirusowych w Polsce pt. „Synovate HBV Monitor 2011 Q1”.

Przytoczone dane wraz z danymi sprzedażowymi dostarczonymi przez Zamawiającego posłużyły do określenia liczebności populacji pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2009–2011, a następnie prognozy liczebności tej populacji na lata 2013–2014.

Badania obserwacyjne

Na podstawie badań obserwacyjnych zidentyfikowano wartość następujących parametrów uwzględnionych w analizie BIA:

- odsetek pacjentów z HBeAg(-) w populacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce (dwa badania [20, 21]),
- odsetek pacjentów z WZW B, u których stwierdza się niepowodzenie terapii interferonami (1 badanie [22]).

W dniu 31 października 2013 roku dokonano systematycznego przeszukania bazy Medline (przez Pubmed) w poszukiwaniu polskich badań obserwacyjnych, pozwalających na wyznaczenie wartości odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród ogółu pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce.

Szczegółowa strategia oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	89
#3	hbeag	7 742
#2	Poland OR polish OR poles	264 314

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	„Hepatitis B” OR HBV	76 298

Data przeszukania: 30 października 2013

Badanie randomizowane Marcellin 2004

W celu określenia skuteczności interferonów w terapii pacjentów z HBeAg(-) przeanalizowano aktualne wytyczne dotyczące leczenia WZW B [37–39]. We wszystkich zaleceniach odwoływano się do badania Marcellin 2004 [22], którego celem było porównanie skuteczności interferonu pegylowanego α 2a w monoterapii, interferonu pegylowanego α 2a w skojarzeniu z lamiwudyną oraz lamiwudyny u pacjentów HBeAg(-). Badaniem objęto populację 537 pacjentów, u których przez 48 tygodni stosowano terapię jednym z wymienionych schematów. Po tym czasie terapię przerywano, a pacjentów obserwowano przez kolejne 24 tygodnie. Wyniki przedstawione w badaniu pozwoliły na oszacowanie wartości odsetka pacjentów, u których stwierdza się niepowodzenie terapii interferonem, wykorzystanej następnie przy szacowaniu liczebności populacji docelowej analizy BIA.

Rejestracja zachorowań prowadzona przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [25]

Rejestracja zachorowań prowadzona przez Zakład Epidemiologii NIZP-PZH dostarcza dokładnych danych dotyczących zapadalności na WZW B w Polsce w latach 1996–2013. Dane raportowane są w formie okresowych meldunków o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach, będących opracowaniem danych nadsyłanych przez Wojewódzkie Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH. Począwszy od 2005 roku dane dotyczące zapadalności na WZW B raportowane są z uwzględnieniem podziału na przypadki ostre i przewlekłe.

W analizie BIA wykorzystano dane dotyczące zapadalności na przewlekłe WZW B z okresu od stycznia 2005 roku do listopada 2013 roku (najświeższe dostępne dane) publikowane w formie meldunków dwutygodniowych [40–48] oraz raportów rocznych [49–56]. Posłużyły one do oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW B w kolejnych latach analizy, którego wyniki wykorzystane zostały w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (wariant A1).

Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [23, 24, 35]

Comiesięczne komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami zamieszczane na stronie NFZ dotyczą wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz w chemioterapii. Do czerwca 2012 raportowane dane obejmowały łączną wartość wykonanych świadczeń związanych z refundacją poszczególnych substancji czynnych (z podziałem na kody produktu jednostkowego). Od początku lipca 2012 zamieszczane są informacje dotyczące liczby sprzedanych opakowań oraz wartości refundacji poszczególnych preparatów z podziałem na ich kod EAN.

W analizie BIA wykorzystano dane pochodzące z komunikatów, w których raportowano wartość wykonanych świadczeń w latach 2011 [23] i 2012 [24] oraz od stycznia do lipca 2013 roku [35] (najświeższe dostępne dane). Przytoczone źródło zostało wykorzystane w analizie do walidacji wyników oszacowań liczby pacjentów objętych leczeniem WZW B w ramach programu lekowego z zastosowaniem poszczególnych leków przeciwwirusowych w latach 2010–2013.

Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej [30]

Serwis dostępny na stronie internetowej NFZ umożliwia wyszukiwanie informacji z zakresu list oczekujących na wybrane procedury medyczne i programy zdrowotne na terenie poszczególnych województw Polski. Na podstawie danych dostarczanych comiesięcznie przez świadczeniodawców z danego województwa w serwisie publikowane są informacje o:

- liczbie osób oczekujących na wykonanie świadczenia,
- liczbie osób skreślonych w miesiącu z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia.

Dane dotyczące liczby osób skreślonych z powodu wykonania świadczenia w programie leczenia przewlekłego WZW B w poszczególnych województwach Polski wykorzystano w analizie BIA do oszacowania liczby pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do programu leczenia WZW B w kolejnych latach analizy, którego wyniki wykorzystane zostały w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (wariant A2).

12.2.2. Analiza danych

W ramach analizy BIA populację docelową zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem HBeAg, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN).

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy wyznaczono kolejno:

- liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w danym roku,
- liczbę pacjentów z HbeAg(-) spośród populacji pacjentów z poprzedniego kroku obliczeniowego,
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami spośród populacji pacjentów z poprzedniego kroku obliczeniowego.

Szczegółowe omówienie wykorzystanych w obliczeniach danych oraz przyjętych założeń przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

12.2.2.1. Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano dwa źródła danych dotyczących zużycia poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B: dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego oraz sprawozdania i komunikaty opublikowane na stronach NFZ. Przytoczone źródła różniły się w zakresie kategorii oraz poziomu szczegółowości raportowanych danych.

Porównanie dostępnych danych

W danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego raportowano liczbę sprzedanych opakowań leków AN, z wyróżnieniem poszczególnych preparatów. Dane dotyczyły okresu od stycznia 2009 roku (za wyjątkiem danych sprzedażowych dla LAM, które dostępne były od stycznia 2010 roku) do września 2013 roku, z podziałem na kolejne lata. Kompilacja przytoczonych danych z danymi dotyczącymi sposobów dawkowania poszczególnych leków umożliwiła wyznaczenie zużycia tych leków wyrażonego w dawkach okresowych.

Na podstawie sprawozdań i komunikatów zamieszczonych na stronach NFZ określono liczbę zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w Polsce w latach 2011–2013 (odnaleziono dane NFZ dotyczące refundacji leków dla wcześniejszym okresie są dostępne wyłącznie w postaci skumulowanej, bez rozróżnienia na substancje czynne). W okresie lipiec 2012 – czerwiec 2013 odpowiednie wartości odnaleziono bezpośrednio w danych NFZ, natomiast w okresie od stycznia 2011 roku do czerwca 2012 roku ich wyznaczenie było możliwe na podstawie przyjętego sposobu raportowania (tj. wartości wykonanych świadczeń z podziałem na kody produktów jednostkowych), po uwzględnieniu wyceny jednostki leków z odpowiednich katalogów NFZ.

Ze względu na odmienny sposób raportowania danych przez NFZ w wyróżnionych okresach, porównanie danych NFZ i danych sprzedażowych w zakresie sprzedaży AN przeprowadzono dla nich oddzielnie. Porównanie sprzedaży interferonów dla obu źródeł danych nie zostało przeprowadzone ze względu na brak danych sprzedażowych dla tych leków.

W pierwszej kolejności uwzględniono dane NFZ raportowane dla okresu lipiec 2012 roku – czerwiec 2013, w którym bezpośrednio raportowano liczbę zrefundowanych opakowań leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w Polsce. W celu uwzględnienia tego samego okresu raportowania w dokonanym porównaniu wykorzystano dane sprzedażowe dostępne dla roku 2012 i od stycznia do września 2013 roku. Z uwagi na różnice w długościach okresów, których dotyczą raportowane wartości, a przez to trudności w ich bezpośrednim porównaniu, na podstawie obu źródeł danych oszacowano roczne wielkości sprzedaży w roku 2012 i 2013 (dane dostępne dla poszczególnych lat przeskalowano proporcjonalnie na okres pełnego roku).

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie uzyskanych wartości z podziałem na poszczególne substancje czynne (dane dotyczące preparatów zawierających tę samą substancję czynną

przedstawiono sumarycznie). Szczegółowe dane dotyczące wielkości sprzedaży AN według danych sprzedażowych znajdują się w pliku obliczeniowym analizy.

Tabela 38.
Oszacowanie liczby sprzedanych opakowań leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w 2012 i 2013 roku – porównanie danych sprzedażowych oraz danych NFZ

Lek	Dane NFZ		Dane sprzedażowe	
	2012	2013	2012	2013
Interferon α	29 499	32 369	█	█
Interferon α 2a	11 069	22 024	█	█
Peginterferon α 2a	46 183	117 785	█	█
Adefowir	1 723	3 136	███	███
Entekawir	8 139	14 963	███	███
Lamiwudyna	8 591	17 289	███	███
Tenofovir	3 741	9 823	███	███

Oszacowania rocznej sprzedaży AN stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w 2012 i 2013 roku opracowane na podstawie porównywanych źródeł danych prowadziły do zbliżonych wyników.

W kolejnym kroku dokonano porównania danych sprzedażowych i danych NFZ raportowanych dla okresu od stycznia 2011 roku do czerwca 2012 roku. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane raportowane na stronach NFZ dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych stosowanych w programie leczenia przewlekłego WZW B.

Tabela 39.
Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programie leczenia przewlekłego WZW B

Lek	Kod produktu jednostkowego	2011 [zł]	01.-06.2012 [zł]	Wycena punktowa za jednostkę ^a
Interferon α	5.08.04.0000167	306 680	128 520	4,00
	5.08.04.0000166	3 094 560	1 486 840	4,00
Interferon α 2a	5.08.04.0000168	469 018	7 955	1,6783
Peginterferon α 2a	5.08.04.0000191	84 109 346	39 732 164	0,45
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
Lamiwudyna	5.08.04.0000171	6 685 460	2 784 224	0,0098
Tenofovir	5.08.04.0000319	-	1 344 198	0,0232

a) wycena jednostki ADV obowiązująca od 4 IV 2011 roku, od 1 I 2011 do 4 IV 2011 wycena ta wynosiła 0,7921 punktu, którą jednak pominięto ze względu na przybliżony charakter obliczeń b) koszt 1 punktu NFZ dla leków przyjęto na poziomie 10 zł

Przytoczone dane NFZ raportowane w okresie styczeń 2011 – czerwiec 2012 nie obejmowały liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków – raportowano wartość wykonanych świadczeń.

Jednocześnie, przy uwzględnieniu wyceny jednostki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach programów terapeutycznych (lekowych) określonej w odpowiednich katalogach NFZ [1], pozwalały na oszacowanie zużycia tych leków liczonego w miligramach. Liczby sprzedanych jednostek poszczególnych leków przeciwwirusowych wyznaczono na podstawie danych NFZ poprzez podzielenie wartości wykonanych świadczeń przez odpowiedni koszt jednostki tego leku.

Wyniki oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych na lata 2011–2012 przedstawiono w Tabeli 40. Dane dotyczące preparatów zawierających tę samą substancję czynną przedstawiono sumarycznie. Szczegółowe obliczenia i wyniki oszacowania sprzedaży w miligramach dla poszczególnych preparatów znajdują się w pliku obliczeniowym analizy, w zakładce *Populacja*.

Tabela 40.
Porównanie oszacowania liczby sprzedanych jednostek leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B w latach 2011–2012 na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych

Lek	Dane NFZ		Dane sprzedażowe	
	2011	I–VI 2012	2011	I–VI 2012
Interferon α 2a	27 946	474	█	█
Interferon α	85 031	40 384	█	█
Peginterferon α 2a	18 691	8 829	█	█
Adefowir	1 587 331	694 336	██████	██████
Entekawir	415 748	224 836	██████	██████
Lamiwudyna	68 218 979	26 276 422	██████	██████
Tenofovir	-	3 343 250	██████	██████

Oszacowania liczby zużytych jednostek AN w latach 2011–2012 wyznaczone na podstawie danych NFZ oraz danych sprzedażowych prowadzą do zbliżonych rezultatów. Wyjątkiem są wyniki uzyskane dla TDF, które wyraźnie się różniły w zależności od uwzględnionego źródła danych. W trakcie prac nad analizą BIA nie zidentyfikowano możliwych przyczyn zaobserwowanych rozbieżności.

Uwzględnione dane NFZ oraz dane sprzedażowe dostarczone przez Zamawiającego dotyczą zużycia we wszystkich programach lekowych, w jakich stosowane są uwzględnione leki. W szczególności interferony stosowane są w leczeniu WZW B, WZW C oraz chemioterapii. Pozostałe spośród rozważanych leków stosowane są wyłącznie w leczeniu przewlekłego WZW B lub ich zużycie poza tym wskazaniem jest niewielkie (dotyczy LAM, która stosowana jest również u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem [36]). Z uwagi na trudności w wyodrębnieniu liczby jednostek interferonów zużytych w terapii przewlekłego WZW B, w opracowanej analizie BIA dane NFZ dotyczące sprzedaży tych leków nie zostały wykorzystane do wyznaczenia liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe. Do oszacowania liczebności tej populacji posłużyły dane dotyczące sprzedaży AN

skompilowane z danymi o strukturze pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce z pracy Adamczyk 2012. Sposób przeprowadzenia obliczeń opisano w kolejnych rozdziałach.

Dane NFZ raportowano w krótszym okresie niż dane sprzedażowe. Ponadto ich wykorzystanie w analizie BIA wiązałyby się z koniecznością przyjęcia opisanych wyżej założeń w celu oszacowania liczby jednostek poszczególnych leków zużytych w okresie styczeń 2011 - czerwiec 2012. W związku z tym dalsze oszacowania w analizie oparto wyłącznie na danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego, dotyczących zużycia AN. Z uwagi na wyniki przeprowadzonych porównań danych NFZ i danych sprzedażowych w tym zakresie, przyjęte podejście ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Obliczenia podstawowe

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe zostanie rozpoczęte w latach 2013–2014, w kolejnych krokach obliczeniowych dokonano następujących kalkulacji:

1. wyznaczono liczbę pacjentolat terapii przewlekłego WZW B z zastosowaniem AN w latach 2009-2013;
2. oszacowano liczbę pacjentów, u których w kolejnych latach rozpoczęto terapię poszczególnymi lekami przeciwwirusowymi (interferonami, LAM lub jednym z pozostałych AN) w dowolnej linii leczenia;
3. oszacowano liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w I linii;
4. przeprowadzono prognozę liczby pacjentów, u których w kolejnych latach analizy rozpoczęte zostanie leczenie w ramach programu lekowego.

Z uwagi na zmiany stanu prawnego regulującego leczenie przewlekłego WZW B w Polsce jakie miały miejsce 4 kwietnia 2011 roku, obliczenia wymienione w punktach 2–3 przeprowadzono na podstawie danych dostępnych do marca 2011 roku. W dalszej części rozdziału zaprezentowano szczegółowy opis założeń przyjętych w przeprowadzonych obliczeniach wraz z ich uzasadnieniem.

W pierwszej kolejności na podstawie danych sprzedażowych AN stosowanych w leczeniu WZW B w Polsce [18] wyznaczono liczbę pacjentolat terapii tymi lekami dla kolejnych miesięcy w okresie od stycznia 2009 roku (dla LAM od stycznia 2010 roku) do września 2013 roku. Zgodnie z zapisami prawnymi regulującymi leczenie przewlekłego WZW B w Polsce, u pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia można stosować wyłącznie interferony rekombinowane. Z tego względu przeprowadzone oszacowania dotyczą wyłącznie pacjentów dorosłych.

Na podstawie danych o zawartości poszczególnych opakowań preparatów AN oraz sposobach ich dawkowania [12, 13, 31, 32] wyznaczono liczbę dawek dobowych w każdym opakowaniu. Liczbę pacjentolat w analizowanym okresie dla poszczególnych preparatów obliczono poprzez pomnożenie wyznaczonych wartości przez liczbę sprzedanych opakowań tych preparatów w tym okresie, a następnie podzielenie przez liczbę dni w tym okresie. Liczbę pacjentolat dla poszczególnych

substancji czynnych wyznaczono jako sumę liczb pacjentolat dla każdego z preparatów zawierających tę substancję czynną.

Na podstawie wyników przeprowadzonych obliczeń, zauważono wyraźne wahania uzyskanych wartości w kolejnych punktach czasowych. Zaobserwowana zmienność miesięcznej sprzedaży tych leków może być związana ze sposobem ich pozyskiwania przez świadczeniodawców (poprzez ogłoszenie przetargu), a przez to najpewniej obecne przesunięcie między momentem zakupu substancji czynnej a momentem jej podania pacjentom, czyli zużycia leku. W celu zniwelowania wpływu tego czynnika na wyniki opracowywanych oszacowań, w analizie wyznaczono liczbę pacjentolat terapii AN dla kolejnych półroczy analizowanego okresu. Wyznaczenie liczby pacjentolat w danym półroczu przeprowadzono zgodnie z opisanym powyżej algorytmem.

W dostarczonych przez Zamawiającego danych sprzedażowych dla 2009 roku dostępne są dane o sprzedaży TDF, ADV i ETV, jednak brak jest danych dla LAM. Na podstawie wyznaczonych powyżej liczb pacjentolat terapii tym lekiem dla kolejnych miesięcy od stycznia 2010 roku do marca 2011 roku widoczna jest stabilizacja jego sprzedaży. 4 kwietnia 2011 roku dokonano zmiany w programach leczenia przewlekłego WZW B w Polsce (dwa programy, które wówczas funkcjonowały, zostały połączone). Główną zmianą było wprowadzenie zapisu, zgodnie z którym w I linii leczenia przeciwwirusowego należy stosować terapię interferonami, zamiast terapii LAM, która była dotychczas stosowana w takich przypadkach. Wprowadzenie opisanych zmian miało decydujący wpływ na sprzedaż LAM, co znalazło odzwierciedlenie w danych sprzedażowych raportowanych dla późniejszego okresu. W związku z tym w obliczeniach przyjęto założenie, że sprzedaż LAM w obu półroczach 2009 roku jest równa średniej półrocznej sprzedaży w okresie od stycznia 2010 do marca 2011.

Ze względu na kryteria dotyczące stosowania LAM w ramach programu leczenia WZW B w Polsce, obliczenia przeprowadzono z wyróżnieniem tego leku i osobno pozostałych AN (ADV, ETV lub TDF). Szczegółowe obliczenia i uzyskane wyniki znajdują się w pliku obliczeniowym.

Dane wykorzystane w opisanych powyżej obliczeniach nie obejmowały liczby sprzedanych opakowań preparatów zawierających interferony. W celu oszacowania liczby pacjentów, u których leczenie przewlekłego WZW B rozpoczęło od zastosowania tych leków, wyznaczone powyżej wartości pacjentolat terapii z zastosowaniem AN skompilowano z danymi o udziałach poszczególnych leków stosowanych w tym wskazaniu przedstawionych w pracy Adamczyk 2012 [19].

Zgodnie z wynikami podanymi w przytoczonej pracy, najczęściej stosowanymi lekami u pacjentów, u których rozpoczęło leczenie przewlekłego WZW B w Polsce były: LAM (I linia leczenia) oraz ETV (kolejne linie leczenia). U 56% pacjentów w czasie trwania badania stosowana była terapia I linii. Szczegółowe wartości danych z pracy Adamczyk 2012 uwzględnionych w analizie w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce (Adamczyk 2012)

Linia	Peg INFα 2a 180 µg	Peg INFα 2a 135 µg	TDF	ADV	ETV	LAM	Inne
I linia	27%	4%	0%	4%	6%	59%	0%
II linia	4%	1%	0%	15%	63%	17%	0%

Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B bez rozróżnienia na linię leczenia wyznaczono jako średnią ważoną udziałów określonych dla tych leków w I i II linii leczenia w pracy Adamczyk 2012 z wagami odpowiadającymi odsetkom pacjentów w tych liniach leczenia (tj. odpowiednio 56% i 34%).

Tabela 42.
Udziały poszczególnych leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW B w Polsce (Adamczyk 2012)

Linia	INT	TDF/ADV/ETV	LAM
I linia	27%	0%	59%
II linia	4%	0%	17%
Ogółem ^a	20%	40%	41%

a) suma odsetków nie jest równa 100% z uwagi na dokonane zaokrąglenia

Na potrzeby analizy przyjęto, że udziały leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW B przedstawione w pracy Adamczyk 2012 dotyczą stanu sprzed wprowadzenia zmian w programach terapeutycznych, których dokonano 4 kwietnia 2011 roku. Założenie to zostało podyktowane wysoką wartością odsetka pacjentów, u których w I linii leczenia przeciwwirusowego zastosowano LAM (59%), oraz faktem, że badanie polskiego rynku leków przeciwwirusowych, na które powołano się w pracy Adamczyk 2012, jest datowane na rok 2011. Oznacza to, że przytoczone badanie zostało przeprowadzone w czasie obowiązywania wcześniejszych zapisów programów lekowych, bądź w niedługim czasie po tym zdarzeniu. Biorąc pod uwagę przyjęte założenie, wyznaczenie liczby pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przewlekłego WZW B na podstawie danych sprzedażowych oraz danych z pracy Adamczyk 2012, dokonano jedynie dla okresie od marca 2009 roku do marca 2011 roku (w obliczeniach uwzględniono wyłącznie okresy pełnych półroczy i z tego względu ostatecznie nie uwzględniono danych ze stycznia i lutego 2009 roku). Poniżej przedstawiono wartości liczby pacjentolat w kolejnych półroczach w okresie od marca 2010 do marca 2011 uwzględnione w przeprowadzonych obliczeniach.

Tabela 43.
Liczba pacjentolat terapii przewlekłego WZW B w kolejnych półroczach w okresie od marca 2010 do marca 2011 roku wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych

Lek	IV 2009 - IX 2009	X 2009 – III 2010	IV 2010 – IX 2010	X 2010 – III 2011
LAM	■	■	■	■
Pozostałe AN (TDF, ETV, ADV)	■	■	■	■

a) sprzedaż LAM w kolejnych miesiącach 2009 roku przyjęto jako średnią danych określonych dla kolejnych miesięcy w latach 2010–2011

Zgodnie z danymi przedstawionymi w pracy Adamczyk 2012, jedynym interferonem stosowanym w leczeniu przewlekłego WZW B jest interferon pegylowany α 2a. Liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B leczonych tym lekiem obliczono zakładając, że stosunek tej wartości do liczby pacjentolat terapii AN jest równy stosunkowi odsetka pacjentów leczonych interferonem pegylowanym α 2a i odsetka pacjentów leczonych AN, które raportowano w publikacji Adamczyk 2012:

$$P_{INT}(k) = P_{AN}(k) \cdot \frac{l_{INT}}{l_{TDF/ADV/ETV} + l_{LAM}},$$

gdzie:

l_{LEK} odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem LEK w dowolnej linii leczenia (przedstawione w Tabeli 41),

$P_{LEK}(k)$ liczba pacjentów, u których w k -tym półroczu stosowano terapię z zastosowaniem *LEK*.

Zgodnie z zapisami programów leczenia przewlekłego WZW B, terapia interferonem trwa co najwyżej 48 tygodni. Ponadto po 12 tygodniach terapii interferonem sprawdzana jest odpowiedź na leczenie, a w przypadku jej braku podejmowana jest terapia kolejnej linii. W związku z tym w analizie BIA przyjęto, że u wszystkich pacjentów, u których w danym roku stosowana była terapia interferonem została ona rozpoczęta w tym roku. Szczegółowe wartości uzyskane w wyniku opisanych obliczeń przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce *Populacja*.

Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z zastosowaniem AN (w I lub kolejnej linii leczenia) w danym półroczu w okresie od marca 2009 roku do marca 2011 roku przyjęto jako różnicę liczb pacjentolat terapii AN oszacowanych na podstawie danych sprzedażowych dla tego półrocza oraz dla półrocza poprzedniego. Przyjęte podejście nie uwzględnia śmiertelności pacjentów z przewlekłym WZW B oraz przerywania terapii z innych powodów, dlatego oszacowana liczba pacjentów, u których rozpoczęto leczenie AN w danym roku jest najpewniej niższa, niż jej rzeczywista wartość. Poniżej przedstawiono zastosowane przekształcenie:

$$R_{LEK}^I(k) = P_{LEK}^I(k) - P_{LEK}^I(k-1),$$

gdzie:

$P_{LEK}^i(k)$ liczba pacjentów w i -tej linii leczenia AN z zastosowaniem LEK w k -tym półroczu,

$R_{LEK}^i(k)$ liczba pacjentów, u których w k -tym półroczu rozpoczęto terapię z zastosowaniem *LEK* w i -tej linii leczenia AN.

W świetle zapisów terapeutycznych programów zdrowotnych obowiązujących przed 4 kwietnia 2011 roku, zastosowanie TDF, ETV lub ADV w leczeniu przewlekłego WZW B powinno być poprzedzone terapią LAM (jest to terapia I linii leczenia przeciwvirusowego). Zgodnie z treścią przytoczonych programów, rozpoczęcie terapii II linii następuje w przypadku braku odpowiedzi na terapię

zastosowaną w I linii stwierdzoną po 12 tygodniach od jej podjęcia. Jednocześnie różnica liczb pacjentolat dla LAM w kolejnych półroczach odzwierciedla jedynie zwiększenie całkowitej liczby pacjentów, u których stosowany jest ten lek. Nie uwzględnia jednak, że u części pacjentów rozpoczęto leczenie z zastosowaniem lamiwudyny w miejsce pacjentów, u których w tym samym czasie przerwano terapię tym lekiem. Biorąc powyższe pod uwagę, w oszacowaniach liczby pacjentów, u których rozpoczęto leczenie LAM w danym roku uwzględniono dodatkowo liczbę pacjentów, u których podjęto w tym roku terapię II linii AN. W związku z tym do liczby pacjentów, u których rozpoczęto leczenie LAM w danym roku wyznaczonej powyżej dodano liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie II linii z zastosowaniem ETV, ADV lub TDF, uwzględniając w ten sposób wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie LAM w tym roku:

$$R_{LAM}^I(k) = P_{LAM}^I(k) - P_{LAM}^I(k-1) + R_{ADV}^{II}(k) + R_{TDF}^{II}(k) + R_{ETV}^{II}(k),$$

gdzie:

$P_{LAM}^i(k)$ liczba pacjentów w i -tej linii leczenia AN z zastosowaniem LAM w k -tym półroczu,

$R_{LEK}^i(k)$ liczba pacjentów, u których w k -tym półroczu rozpoczęto terapię z zastosowaniem LEK w i -tej linii leczenia AN.

Liczbę pacjentów, u których w okresie od marca 2009 roku do marca 2011 roku rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w I/II linii z zastosowaniem poszczególnych leków, obliczono na podstawie wyników oszacowań liczb pacjentów, u których rozpoczęto terapię tymi lekami (w I lub kolejnej linii leczenia), uzyskanych w poprzednim kroku obliczeniowym. Przytoczone wyniki skompilowano z danymi o udziałach analizowanych leków w I i II linii leczenia przewlekłego WZW B zaczerpniętymi z pracy Adamczyk 2012 [19] (Tabela 41). Liczbę pacjentów, u których w kolejnych półroczach w okresie od marca 2009 roku do marca 2011 roku rozpoczęto terapię w I/II linii z zastosowaniem danego leku wyznaczono jako iloczyn liczby pacjentów, u których rozpoczęto terapię tym lekiem i stosunku odsetka pacjentów leczonych tym lekiem w I/II linii do sumy odsetków pacjentów leczonych tym lekiem w I oraz II linii. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczowym analizy na zakładce *Populacja*.

Wyniki przeprowadzonych oszacowań wskazują, że liczba pacjentów, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w kolejnych półroczach w okresie od marca 2009 roku do marca 2011 roku, rośnie w sposób liniowy. W związku z tym prognozę liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie zostanie podjęte w kolejnych półroczach w latach 2013–2014, wyznaczono w analizie metodą regresji liniowej. W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy skumulowano wartości uzyskane dla odpowiednich półroczy.

Otrzymane wartości przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 44.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 – analiza podstawowa

Parametr	2013	2014
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe	1 139	1 257

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW B, terapią pierwszej linii jest interferon. W związku z tym w analizie BIA założono, że u wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe, w pierwszej kolejności podjęto terapię tym lekiem.

Obliczenia alternatywne dotyczące liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczby pacjentów, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęte zostanie w latach 2013–2015 oparte na danych sprzedażowych [18] oraz danych z pracy Adamczyk 2012 [19] związane jest z przyjęciem szeregu opisanych wcześniej założeń. Z tego względu w trakcie prac nad analizą BIA zdecydowano się przeprowadzić odpowiednie oszacowania przy uwzględnieniu alternatywnych źródeł danych:

- rejestracji zachorowań na przewlekłe WZW B prowadzonej przez NIZP-PZH,
- serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej”.

Oszacowanie liczby pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w oparciu o przytoczone źródła danych, uwzględniono w analizie wrażliwości opracowanej analizy BIA.

Obliczenia alternatywne - rejestracja NIZP-PZH

Rejestracja zachorowań NIZP-PZH obejmuje dane dotyczące liczby nowych przypadków wybranych chorób zakaźnych w Polsce. Od 2005 roku dane w rejestracji publikowane są z wyróżnieniem przewlekłego WZW B, z tego względu w analizie BIA uwzględniono dane raportowane po tym czasie.

Dane publikowane na stronach NIZP-PZH dostępne są w postaci miesięcznych (w latach 2005–2008) bądź dwutygodniowych (od połowy roku 2008) meldunków epidemiologicznych. Na potrzeby analizy BIA zebrano dane dotyczące nowych przypadków przewlekłego WZW B w kolejnych miesiącach od stycznia 2005 do października 2013 roku (najświeższe dostępne dane). Dane miesięczne dla okresu od czerwca 2008 roku wyznaczono przez skumulowanie odpowiednich danych z raportów dwutygodniowych.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce w kolejnych latach 2005–2013. Szczegółowe zestawienie uwzględnionych w analizie danych miesięcznych przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy, na zakładce *Populacja*.

Tabela 45.
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	I–X 2013
Razem	1078	1185	1090	1075	1276	1505	1479	1493	1179

Dane rejestracji NIZP-PZH w zakresie liczby nowych przypadków przewlekłego WZW B dotyczą przypadków zdiagnozowanych u dzieci i dorosłych. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłych z przewlekłym WZW B. W związku z tym konieczne było wyodrębnienie w uwzględnionych danych liczby dorosłych, u których zdiagnozowano przewlekłe WZW B. Na podstawie danych z raportów rocznych, w których publikowano liczbę nowych przypadków z podziałem 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) uwzględniono także pacjentów w wieku 17 lat, gdyż po niepowodzeniu rocznej terapii interferonem będą oni mogli rozpocząć leczenie AN. W analizie przyjęto, że 60% nowych przypadków raportowanych w grupie wiekowej 15–19 lat dotyczy osób powyżej 17. roku życia (przy założeniu proporcjonalnego rozkładu pacjentów ze względu na wiek) [57]. Z uwagi na brak raportów rocznych dla roku 2013, a przez to odpowiednich danych dotyczących podziału na grupy wiekowe, udział dorosłych w liczbie nowych przypadków WZW B w tym roku oszacowano na podstawie wartości tych odsetków przyjętych dla lat 2005–2012. Zauważono, że wartości analizowanych odsetków w kolejnych latach rosną logarymicznie. W związku z tym odsetek pacjentów dorosłych wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłym WZW B w 2013 roku wyznaczono w analizie metodą regresji logarymicznej na podstawie danych dla wcześniejszych lat.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej.

Tabela 46.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłym WZW B i odsetek pacjentów w wieku ≥ 17 lat na podstawie danych NIZP-PZH

Parametr	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ogółem	1078	1185	1090	1075	1276	1505	1479	1493	1440 ^a
Pacjenci w wieku ≥ 17 lat	958	1067	1004	1005	1196	1414	1400	1420	1382 ^a
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 17 lat	88,8%	90,0%	92,1%	93,5%	93,7%	93,9%	94,7%	96,2%	95,8% ^b

a) wartości uzyskane metodą regresji liniowej na podstawie miesięcznych danych raportowanych dla okresu styczeń 2005 – październik 2013,
b) wartości uzyskane metodą regresji logarymicznej na podstawie wartości odsetka pacjentów dorosłych wśród nowych przypadków przewlekłego WZW B w latach 2005–2012

Kompilując dane dotyczące odsetka pacjentów w wieku ≥ 17 lat wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłym WZW B w kolejnych latach 2005–2013 z liczbami wszystkich nowych przypadków tej choroby raportowanymi w kolejnych miesiącach tego okresu, wyznaczono liczbę nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce wśród osób w wieku ≥ 17 lat w tym okresie.

Na ich podstawie metodą regresji liniowej wyznaczono prognozę liczby dorosłych pacjentów wśród nowych przypadków przewlekłego WZW B w kolejnych miesiącach począwszy od stycznia 2014 roku. Uzyskane wartości skumulowano do rocznej liczby nowych przypadków w latach 2013–2014. Z uwagi na charakter choroby i wiążące się z jej przebiegiem powikłania, należy uznać, że wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci powinni zostać poddani leczeniu. Wobec tego uzyskane oszacowanie stanowi górne ograniczenie liczby pacjentów, u których w kolejnych latach analizy rozpoczęte zostanie leczenie przeciwwirusowe.

Otrzymane wyniki uwzględniono w analizie wrażliwości (wariant A1) i zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Liczba pacjentów w wieku ≥ 17 lat z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 na podstawie danych dotyczących zapadalności w Polsce

Parametr	2013	2014
Pacjenci z przewlekłym WZW B w wieku ≥ 17 lat	1382	1551

Obliczenia alternatywne – lista oczekujących

Dane publikowane w serwisie NFZ „Listy oczekujących na świadczenie opieki zdrowotnej” obejmują informacje dotyczące liczby osób oczekujących według stanu na koniec miesiąca oraz liczby osób skreślonych w miesiącu z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia dla programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”. Dane z serwisu dostępne były na stronie NFZ [27] oraz na stronie głównej rejestru [30], przy czym miesiąc aktualizacji danych w przytoczonych źródłach był odmienny. Na stronie NFZ raportowano dane z końca września 2013 roku (za wyjątkiem dwóch ośrodków, dla którego dane dostępne były na koniec lipiec 2013 roku i dwóch, dla którego dane dostępne były na koniec sierpnia 2013 roku). Na stronie głównej rejestru [30] dane z większości ośrodków były aktualne na koniec października 2013 (za wyjątkiem pięciu ośrodków, dla których raportowane dane aktualne były na koniec września 2013 roku). Zaobserwowane rozbieżności w miesiącach aktualizacji danych pomiędzy ośrodkami wynikają najpewniej ze sposobu raportowania danych w serwisie NFZ. Informacja o miesiącu, którego dotyczą raportowane dane, odpowiada terminowi dostarczenia przez świadczeniodawcę informacji z zakresu list oczekujących do NFZ, dlatego w analizie uwzględniono jedynie najświeższe dostępne informacje.

W wyniku szczegółowej analizy danych uzyskano, że w ostatnim miesiącu raportowania (tj. wrześniu lub październiku 2013 roku) z powodu wykonania świadczenia skreślonych zostało 76 pacjentów oczekujących na jego wykonanie. Oznacza to, że 76 pacjentów zostało zakwalifikowanych do programu leczenia przewlekłego WZW B w Polsce w tym okresie.

Tabela 48.

Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie w ramach programu lekowego na podstawie rejestru kolejek NFZ

Parametr	IX/X 2013
Liczba osób skreślonych w ciągu poprzedniego miesiąca z powodu wykonania świadczenia „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”	76

Zgodnie z zapisami programu lekowego, kwalifikacja do leczenia odbywa się tylko raz. W przypadku pacjentów, u których konieczne jest podjęcie kolejnej linii leczenia, nie następuje ponowna kwalifikacja do programu. Przyjęto zatem, że dane prezentowane w przytoczonym serwisie NFZ dotyczą wyłącznie pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe (w I linii).

Biorąc powyższe pod uwagę, w analizie przyjęto, że średnio w miesiącu we wszystkich ośrodkach leczenia przewlekłego WZW B w Polsce leczenie przeciwwirusowe rozpoczynane jest u 76 pacjentów. Przyjęto założenie, że liczba ta jest stała w ciągu roku, co oznacza, że w skali roku leczenie przeciwwirusowe rozpoczynane jest przeciętnie u 912 pacjentów. Ze względu na niewielką liczbę dostępnych danych nie podejmowano prób oszacowania liczby pacjentów w kolejnych latach analizy i przyjęto, że utrzymuje się ona na stałym poziomie.

Podkreślić należy, że oszacowana liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, których skreślono z listy z powodu wykonania świadczenia, najpewniej uwzględnia pacjentów w wieku poniżej 17. roku życia. W świetle definicji populacji docelowej niniejszej analizy oznacza to, że uzyskane oszacowanie może być nieznacznie zawyżone.

Otrzymane wyniki uwzględniono w analizie wrażliwości (wariant A2) i zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 49.

Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w latach 2013–2014 na podstawie danych z serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia zdrowotne”

Parametr	2013	2014
Pacjenci z przewlekłym WZW B rozpoczynający terapię interferonami	912	912

Obliczenia alternatywne – podsumowanie

Prognoza liczby pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe zostanie rozpoczęte w kolejnych latach analizy, opracowana na podstawie danych z serwisu NFZ jest niższa, zaś na podstawie danych o zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce z rejestracji NIZP-PZH jest wyższa od wyników uzyskanych na podstawie kompilacji danych sprzedażowych oraz danych z pracy Adamczyk 2012. Wyniki obliczeń alternatywnych zostały wykorzystane w analizie BIA odpowiednio w wariantach minimalnym oraz maksymalnym analizy wrażliwości. Warto zaznaczyć, że pomimo ograniczeń związanych z przeprowadzonymi obliczeniami i uwzględnionymi danymi, uzyskane wyniki

określają zakres, w jakich powinna znaleźć się rzeczywista liczba pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe w analizowanym okresie.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapią I linii u wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe zostanie rozpoczęte w latach 2013–2014, jest interferon. W związku z tym w analizie przyjęto, że u wszystkich pacjentów z analizowanej grupy w pierwszej kolejności podjęta zostanie terapia interferonem, zaś w przypadku jej niepowodzenia będą oni kwalifikowani do dalszej terapii z zastosowaniem AN.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie sposobu kalkulacji liczebności populacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce, u których kolejnych latach analizy rozpoczęte zostanie leczenie przeciwwirusowe.

Tabela 50.
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2013–2014 – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant	2013	2014
Liczba pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczęte zostanie leczenie przeciwwirusowe	Podstawowy	1 139	1 257
	Maksymalny (A1)	1 384	1 546
	Minimalny (A2)	912	912

12.2.2.2. Odsetek pacjentów z HBeAg(-)

Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród ogółu pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce wyznaczono na podstawie charakterystyk wejściowych pacjentów z polskich badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów Internetu.

Ze względu na definicję populacji docelowej do analizy włączono jedynie badania przeprowadzone w populacji pacjentów bez wcześniejszego leczenia AN. Wykluczano publikacje w przypadku dublowania się badanych grup pacjentów lub w których uwzględniono wyłącznie szczególne podgrupy pacjentów z WZW B (np. z marskością wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym). Po uwzględnieniu wymienionych kryteriów potrzebne dane odnaleziono w 4 badaniach przeprowadzonych w Polsce.

Tabela 51.
Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B oraz HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN

Publikacja	Liczba osób w badaniu ^a	Odsetek HBeAg(-)
Grabarczyk 2010 [20]	123	89,43%
Kołąkowska-Radzka 2010 [21]	108	57,41%
Ślusarczyk 2006 [58]	65	16,92%
Badanie opisane na XVI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [59]	190	32,63%

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

Wartości rozważanego odsetka raportowane w odnalezionych badaniach charakteryzowały się znacznym rozrzutem. Wynosił on od 16,92% (Ślusarczyk 2006) do 89,43% (Grabarczyk 2010).

Odnalezione w trakcie prac nad analizą wypowiedzi ekspertów z zakresu chorób zakaźnych wskazują, że wartość odsetka pacjentów z HBeAg(-) wśród ogółu pacjentów z WZW B w Polsce wynosi około 70–80% [19, 60]. Opierając się na tych doniesieniach, zdecydowano się nie uwzględniać w analizie wyników badania Ślusarczyk 2006 i badania opisanego na XVI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, w których raportowane odsetki były znacznie niższe. Pozostałe badania dawały bliższe wyniki w rozważanym zakresie.

Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszego leczenia AN wyznaczono w analizie BIA na podstawie charakterystyk początkowych pacjentów w dwóch polskich badaniach obserwacyjnych (Grabarczyk 2010 [20], Kołakowska-Radzka 2010 [21]) jako ich średnią ważoną liczebnościami grup w tych badaniach.

Tabela 52.
Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszego leczenia AN

Parametr	Wartość
Odsetek HBeAg(-) wśród pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszego leczenia AN	74,46%

12.2.2.3. Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami

Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-), u których stwierdzono niepowodzenie terapii interferonami oszacowano na podstawie danych z badania Marcellin 2004 [22]. W badaniu tym porównywano skuteczność interferonu pegylowanego α 2a w monoterapii, interferonu pegylowanego α 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 α 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 okazała się skuteczna i w konsekwencji nie będą oni stosowali AN. Oznacza to, że 81% pozostałych pacjentów nadal ma wykrywalny poziom replikacji wirusa i potrzebuje dalszego leczenia.

Tabela 53.
Odsetek pacjentów z przewlekłym WZW B po niepowodzeniu leczenia interferonami na podstawie Marcellin 2004

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia interferonami	81,00%

12.2.3. Synteza danych

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie kalkulacji liczebności populacji docelowej analizy opracowanej na podstawie danych przedstawionych w poprzednim rozdziale. Liczebność populacji docelowej oszacowano w następujących krokach obliczeniowych:

5. oszacowano liczbę pacjentów, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2013–2014; przyjęto, że u wszystkich pacjentów terapią I linii jest interferon,
6. wyodrębniono liczbę pacjentów z HBeAg(-),
7. wyodrębniono liczbę pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie terapii interferonami.

W analizie BIA przyjęto, że liczba pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonem w danym roku oszacowana w ostatnim kroku obliczeniowym, stanowi liczebność populacji docelowej w roku następnym.

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

Tabela 54.
Proгноza liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa

Populacja	Wartość	Źródło	Prognoza		
			2013	2014	2015
Pacjenci z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	x	Dane sprzedażowe [18], Adamczyk 2012 [19]	1139	1257	x
Pacjenci z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	74,46%	Grabarczyk 2010 [20], Kołakowska-Rzadzka 2010 [21]	848	936	x
Pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonami na koniec roku (I linia leczenia przeciwwirusowego)	81%	Marcellin 2004 [22]	x	687	758
Populacja docelowa	x	x	x	687	758

W analizie wrażliwości uwzględniono wyniki alternatywnych oszacowań populacji pacjentów z przewlekłym WZW B, u których rozpoczynane jest leczenie przeciwwirusowe, a przez to liczebności populacji docelowej analizy. Wartości uzyskane na podstawie tych obliczeń stanowią zakres zmienności tego parametru. W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowania liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 55.
Liczba pacjentów w populacji docelowej w kolejnych latach analizy – analiza wrażliwości

Wariant	2014	2015
Analiza podstawowa	687	758
Wariant A1	833	935
Wariant A2	550	550