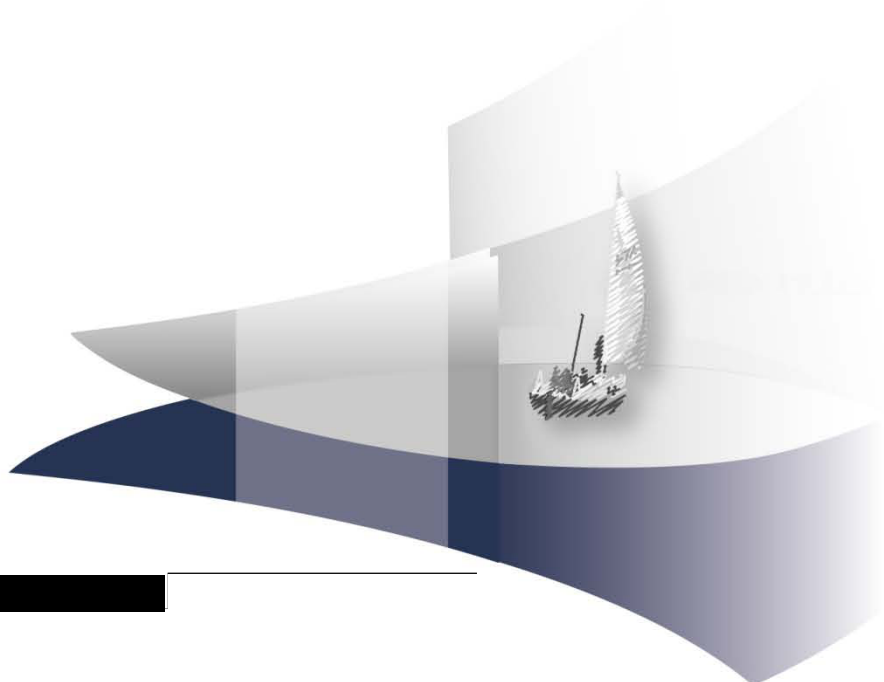


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

**DAKLATASWIR W SKOJARZENIU Z INNYM DOUSTNYM  
LEKIEM PRZECIWWIRUSOWYM W TERAPII PRZEWLEKŁEGO  
WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C**



**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: 5 marca 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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:

**Bristol-Myers Squibb**

Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy .....	12
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.3. Stan aktualny .....	14
1.4. Interwencja oceniana .....	17
1.4.1. Daklataswir .....	17
1.4.2. Doustny lek przeciwwirusowy stosowany w skojarzeniu z daklataswirem .....	18
1.5. Projekt programu lekowego .....	19
1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	19
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>21</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	21
2.2. Forma analizy .....	21
2.3. Perspektywa analizy .....	21
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	22
2.5. Populacja .....	22
2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana .....	22
2.5.2. Populacja docelowa .....	26
2.5.3. Populacja obecnie leczona DCV .....	30
2.6. Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej .....	30
2.7. Koszty .....	32
2.7.1. Koszty leków .....	33
2.7.2. Monitorowanie terapii .....	35
2.8. Instrument dzielenia ryzyka .....	36
2.9. Analiza wrażliwości .....	37
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>38</b>
3.1. Populacja docelowa .....	38
3.2. Scenariusz istniejący .....	40
3.3. Scenariusz nowy .....	41
3.3.1. Wariant z uwzględnieniem RSS .....	41
3.3.2. Wariant bez uwzględnienia RSS .....	41

3.4.	Wydatki inkrementalne.....	42
3.4.1.	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	42
3.4.2.	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	43
3.5.	Oszczędności długofalowe .....	44
3.5.1.	Oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby terapii w drugiej linii leczenia .....	44
3.5.2.	Oszczędności związane z leczeniem powikłań WZW C.....	46
3.5.3.	Oszczędności związane z kosztami pośrednimi .....	50
<b>4.</b>	<b>ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>51</b>
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne .....	51
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAZLIWOŚCI.....</b>	<b>53</b>
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	53
5.2.	Wyniki analizy wrażliwości .....	54
5.3.	Podsumowanie.....	55
<b>6.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>SPIS TABEL I WYKRESÓW .....</b>	<b>69</b>
<b>11.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>73</b>
12.1.	Charakterystyka populacji.....	73
12.1.1.	Genotypy wirusa HCV.....	73
12.1.2.	Stopień włóknienia wątroby.....	75
12.1.3.	Linia terapii.....	76
12.1.4.	Polimorfizm genu interleukiny 28B.....	76
12.1.5.	Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN.....	77
12.2.	Historyczne zużycie leków .....	78
12.2.1.	Źródła danych .....	78
12.2.2.	Analiza danych.....	80
12.3.	Oszacowanie liczebności populacji.....	81
12.3.1.	Czas trwania terapii.....	82
12.3.2.	Czas oczekiwania na SVR.....	84
12.3.3.	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię .....	84

12.4. Efektywność interwencji .....	84
12.5. Analiza kosztów leczenia działań niepożądanych .....	85
12.6. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet .....	87

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASV</b>	Asunaprewir ( <i>Asunaprevir</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget impact analysis</i> )
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>BPR</b>	Trójlekowy schemat leczenia z boceprewirem
<b>DCV</b>	Daklataswir ( <i>Daclatasvir</i> )
<b>GBL</b>	Główna Bibliotek Lekarska
<b>GT</b>	Genotyp
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HCV RNA</b>	Materiał genetyczny (RNA) wirusa HCV ( <i>Hepatitis C Viral RNA</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	Interferon naturalny alfa
<b>IL-28B</b>	Polimorfizm interleukiny 28B
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute of Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Pegylowany interferon alfa 2a
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Pegylowany interferon alfa 2b
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PR48</b>	48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryneę
<b>PZH</b>	Państwowy Zakład Higieny
<b>RBV</b>	Rybawiryna
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Rekombinowany interferon alfa 2a

<b>rIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Rekombinowany interferon alfa 2b
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna ( <i>Sustained virologic response</i> )
<b>TPR</b>	Trójlekowy schemat leczenia z telaprewirem
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny program zdrowotny
<b>TVR</b>	Telaprewir ( <i>Telaprevir</i> )
<b>WOT</b>	Tydzień terapii ( <i>Week of Treatment</i> )
<b>WZW B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
<b>WZW C</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza<sup>®</sup>, DCV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), w ramach proponowanego programu lekowego.

### ■ Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania leczenia (programy lekowe) perspektywy te są tożsame. W związku z tym zaprezentowano wyniki jedynie dla perspektywy NFZ. Uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2016 roku. Taka długość horyzontu pozwala na uchwycenie osiągnięcia stanu równowagi w zakresie wielkości sprzedaży analizowanych terapii.

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest daklataswir (Daklinza<sup>®</sup>) stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty -HCV. [REDACTED]

W analizie założono, że terapia skojarzona daklataswiru z [REDACTED] będzie finansowana w ramach programu lekowego. Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym zakłada się utrzymanie obecnego statusu dostępności terapii, tj. brak refundacji daklataswiru, oraz nowy, w którym terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym jest finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej zgodnej z proponowanym programem lekowym.

Populację docelową analizy określono na podstawie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2.

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają



natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopniem włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\geq F2$ , a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Analizowana populacja obejmuje trzy podgrupy pacjentów:

- uprzednio nieleczonych,
- uprzednio leczonych nieskutecznie pegylovanym interferonem i rybawiryną,
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań peginterferonu alfa. Dane te skompilowano z informacjami o przeciętnej długości kursów terapii, wyznaczonymi na podstawie badań klinicznych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego w analizie efektywności klinicznej. W wyniku przeprowadzonych obliczeń uzyskano liczbę pacjentów z WZW C leczonych przeciwwirusowo oraz liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach, w szczególności liczbę pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b.

W kolejnym kroku przeprowadzono symulację ścieżki leczenia pacjentów, uwzględniając aktualnie obowiązujące warunki programu lekowego (dostępność terapii dwulekowej oraz trójlekowych z BOC/TVR) oraz projektu programu lekowego (dostępność dodatkowo schematu opartego na daklataswirze), a także skuteczność terapii poszczególnymi lekami. Wyniki przeprowadzonych symulacji pozwoliły na oszacowanie, w jakim stopniu zmniejszy się zapotrzebowanie na terapie stosowane w drugiej i kolejnych liniach po wprowadzeniu bardziej skutecznego schematu leczenia opartego na daklataswirze w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. W obu rozważanych w analizie scenariuszach przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej leczeni będą najbardziej skutecznymi schematami terapeutycznymi, które są dostępne zgodnie z obowiązującym programem lekowym dla przewlekłego WZW C i projektem programu dla daklataswiru.

W analizie uwzględniono koszty leków (daklataswir, ██████████ boceprewir, telaprewir, peginterferony alfa, rybawiryna) oraz koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Analizę przeprowadzono przy założeniu uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez tego instrumentu.

Można oczekiwać iż, wyższa skuteczność terapii opartej na daklataswirze oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia wiązać się będzie z oszczędnościami związanymi z leczeniem działań niepożądanych. Szacunkowe całkowite oszczędności w populacji docelowej związane z lepszym profilem bezpieczeństwa dla terapii opartej na DCV wynoszą ok. 329-722 tys. zł rocznie. Finalnie w analizie koszty te nie zostały uwzględnione ze względu na fakt, iż są one stosunkowo niskie w porównaniu z kosztami terapii przeciwwirusowej i miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.

Koszty związane z leczeniem odległych powikłań WZW C i koszty pośrednie ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszym opracowaniu (5 lat). W związku z tym nie uwzględniono ich w niniejszej analizie, co stanowi podejście konserwatywne. Prognozowane oszczędności wynikać będą ze znacząco większej liczby wyleczonych pacjentów (ok. 136 pacjentów spośród osób rozpoczynających terapię w jednym roku kalendarzowym) oraz ze skrócenia czasu trwania terapii przeciwwirusowej (ok. 1200 mniej pacjentów leczonych rocznie) i w konsekwencji zmniejszenia liczby ciężkich powikłań wątrobowych (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) przy zastosowaniu

terapii opartej na daklataswirze zamiast dotychczas stosowanych schematów. Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie systemowym dotyczącym WZW C w Polsce [1] koszty pośrednie związane z utratą produktywności u pacjenta z WZW C wyniosły średnio ok. 41,4 tys. zł, co przy uwzględnieniu różnicy wyleczonych pacjentów między scenariuszem istniejącym i nowym, przekłada się na oszczędności wynikające z zastosowania bardziej skutecznej terapii opartej na DCV na poziomie 5,6 mln zł w pierwszym roku analizy do 56,3 mln zł po 10 latach.

## ■ Wyniki

### Populacja

Prognozowana liczba leczonych pacjentów w populacji docelowej przy założeniu utrzymania obecnego statusu refundacyjnego daklataswiru wynosi 2 900 osób w 2016 roku i rośnie do 3 058 osób w 2020 roku.

Prognozowana liczba leczonych pacjentów w populacji docelowej przy założeniu finansowania terapii opartej na daklataswirze przez płatnika publicznego wynosi 2 946 osób w 2016 roku i maleje do 1 740 w 2018 roku a następnie nieznacznie rośnie do 1 793 pacjentów w 2020 roku. Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016 rokiem (rozdz. 2.5.2), stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów stosujących terapię opartą na DCV wynosi 1 511 pacjentów w 2016 roku i rośnie do 1 793 osób w 2020 roku.

### Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego schematów stosowanych w terapii WZW C, całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej (obejmujące koszty leków, monitorowania i diagnostyki) wynoszą 125,6 mln zł w 2016 roku i wzrastają do 151,4 mln zł w 2020 roku.

### Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] ze środków publicznych, całkowite wydatki płatnika publicznego, przy uwzględnieniu RSS, w populacji docelowej wynoszą [REDAKTOWANE], w tym wydatki na terapię opartą na daklataswirze wynoszą [REDAKTOWANE]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego wynoszą [REDAKTOWANE] w tym wydatki na terapię opartą na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] wynoszą 328,2 mln zł w 2016 roku i rosną do 358,5 mln zł w 2020 roku.

### Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] ze środków publicznych, przy uwzględnieniu RSS, wyniesie około [REDAKTOWANE]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie [REDAKTOWANE]

Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ ma uwzględnienie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016, stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

### **Długookresowe oszczędności**

W związku z wyższą skutecznością terapii opartej na DCV w skojarzeniu z ██████ w porównaniu do obecnego standardu terapeutycznego, zastosowanie tej terapii wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami, związanymi ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach drugiej linii terapii oraz z mniejszą liczbą powikłań WZW C tj. niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy.

Wyższa skuteczność terapii opartej na DCV w skojarzeniu z ██████ w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami oraz krótszy czas potrzebny do wyleczenia w przypadku stosowania terapii opartej na daklataswirze (24 tygodnie) wiązać się będą z mniejszą liczbą chorych, u których możliwe byłby rozwój powikłań w związku z postępującą chorobą. Oszczędności związane z koniecznością leczenia mniejszej liczby powikłań WZW C w przypadku skutecznego leczenia choroby terapią opartą na DCV wynoszą ok. 1,8 mln zł w pierwszym roku analizy i rosną do ok. 5,6 mln zł po 10 latach.

Dodatkowo, część pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu istniejącym wymagać będzie leczenia w ramach drugiej linii w kolejnych latach, czego nie uwzględniono w wydatkach oszacowanych w niniejszej analizie z uwagi na zakończenie horyzontu czasowego. W scenariuszu nowym pacjenci ci zakończą terapię po pierwszej linii, zatem nie będą wymagać dodatkowych nakładów finansowych w kolejnych latach. Oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia w ramach drugiej linii pacjentów rozpoczynających terapię w ostatnim roku analizy, leczonych terapią opartą na DCV, wyniosą 70,7 mln zł.

### **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji odnośnie doustnej refundacji terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych zgodnie z proponowanym kształtem programu lekowego i przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego – o ██████████ w których ustala się stan równowagi.

Równocześnie refundacja terapii opartej na daklataswirze w pierwszej linii spowoduje zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie kolejnych linii, co spowoduje spadek ogólnej liczby leczonych w programie lekowym o ok. 40% oraz zwiększy liczbę pacjentów wyleczonych.

### **Podsumowanie**

Aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłego WZW C w Polsce wydaje się być niewystarczająca i konieczne staje się zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii. Potrzeba ta wydaje się być szczególnie istotna u pacjentów z rozważanej populacji docelowej. Oceniana terapia daklataswirem w skojarzeniu z ██████████ w populacji chorych z HCV GT1b jest terapią skuteczniejszą od aktualnie dostępnych schematów leczenia, charakteryzującą się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy finansowej w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ocenianej terapii. Wydaje się jednak, że wydatki tego są rekompensowane korzyściami polegającymi na istotnym zmniejszeniu liczby pacjentów, u których konieczne jest podejmowanie terapii przeciwwirusowej. Ponadto zastosowanie ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zarażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza<sup>®</sup>, DCV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), w ramach proponowanego programu lekowego.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. realizację obecnego programu lekowego na dotychczasowych zasadach, przy istniejących ograniczeniach refundacyjnych dla inhibitorów proteazy) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanej technologii zgodnie z uzgodnionym kształtem programu lekowego w horyzoncie pierwszych pięciu lat od przewidywanego uruchomienia programu).

### 1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C klasyfikowane według ICD–10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo–zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). Przewlekłe WZW C jest następstwem ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej remisji. [2]

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój przewlekłego WZW C jest wirus HCV. Do zakażenia wirusem może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylne stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania czy podczas przyjmowania narkotyków. Wirus HCV głównie namnaża się w komórkach wątroby, ale stwierdzono również obecność replikatywnej formy wirusa w innych komórkach i narządach, m.in. komórkach dendrytycznych i limfocytach B, trzustce, mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie. Pozawątrobowe lokalizacje wirusa mogą stanowić potencjalne rezerwuary jego cząsteczek. [2]

Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa HCV (cyfry 1–6) W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy oznaczone literami a, b, c. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [2]

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są także metody nieinwazyjne obejmujące metody laboratoryjne np. wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test na markery AST, liczbę płytek krwi oraz globulinę- $\gamma$ ) czy FibroTest (biochemiczny test na alfa-2-makroglobulinę, haptoglobinę, apolipoproteinę A1, gamma-glutamylotranspeptydazę (GGT), bilirubinę całkowitą i ALT), jak i obrazowe obrazowania wątroby: USG wątroby, elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*). W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skale Scheuer'a i METAVIR określające stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4. [2]

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 15% do 45% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską, brak koinfekcji HIV czy genotyp IL28B CC. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest inauguracja leczenia przeciwwirusowego. [2]

Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu WZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek masy ciała, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Niemniej, choroba w tej fazie jest progresywna i na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom mięszu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej, powodując bliznowacenie organu. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, nadciśnienie wrotne, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w mięszu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. Marskość wątroby przyczynia się do powstania raka wątrobowokomórkowego. [2]

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anti-HCV u 0,9%–1,9% Polaków. Badania te potwierdziły obecność HCV RNA we krwi, wskazującą na aktywne

zakażenie, u 0,6% osób. Zatem u około 200 000 dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych HCV nie jest świadoma obecności zakażenia. [2]

Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [2]

### 1.3. Stan aktualny

#### Schematy leczenia WZW C

Leczenie przewlekłego WZW C w Polsce finansowane jest z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)” od lipca 2012 roku. Wcześniej (od 2004 roku) leczenie finansowane było w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, przy czym do marca 2011 roku obowiązywał wspólny program leczenia przewlekłego WZW typu B lub C.

W ramach wspomnianego programu lekowego aktualnie finansowane są następujące substancje czynne:

- interferon pegylowany alfa 2a i alfa 2b (PegIFN $\alpha$ ),
- interferon rekombinowany alfa 2a i alfa 2b (rIFN $\alpha$ ),
- interferon naturalny (IFN),
- boceprewir (BOC),
- telaprewir (TVR),
- rybawiryne (RBV). [3]

Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:

1. obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
2. obecność przeciwciał anti-HCV,
3. zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby. [3]

W pierwszej linii leczenia stosowane są interferony pegylowane alfa skojarzone z rybawiryną (w przypadku świadczeniobiorców w wieku do 18. roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany lub rekombinowany alfa 2b). Pacjenci z wirusem o genotypie 1 i włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T mogą być w pierwszej linii leczeni terapią trójlekową boceprewirem lub telaprewirem w skojarzeniu z interferonami pegylowanymi alfa i rybawiryną. [3]

W przypadku niepowodzenia terapii dwulekowej interferonem pegylovanym alfa z rybawiryną, u pacjentów z wirusem o genotypie 1 i włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer'a w ramach drugiego rzutu może być zastosowana terapia trójlekowa. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest również zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów  $\alpha$  w terapii dwulekowej z rybawiryną lub w monoterapii (interferony rekombinowane  $\alpha$  lub interferon naturalny  $\alpha$ ). [3]

Standardowa terapia dwulekowa w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 trwa 48 tygodni, natomiast terapia trójlekowa trwa od 24 do 48 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. [3]

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HCV (2014) leczenie chorych zakażonych wirusem o genotypie 1 dotychczas nieleczonych i z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej PegIFN $\alpha$  + RBV powinno być prowadzone z zastosowaniem terapii trójlekowej obejmującej PegIFN $\alpha$  i RBV oraz jeden z leków z grupy o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (daklataswir, boceprewir, telaprewir, sofosbuwir, symeprewir), lub inny lek z tej grupy po uzyskaniu stosownej rejestracji Europejskiej Agencji Leków lub Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków. [4]

### Wydatki aktualne na WZW C

Łączne wydatki na leczenie interferonami pegylovanymi alfa w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego / programów lekowych dla WZW B i WZW C wyniosły 107-116 mln zł w latach 2011-2013, natomiast w 2014 roku do listopada łącznie – 103 mln zł (Tabela 1). Koszty te obejmują zarówno leczenie pacjentów z WZW C jak i WZW B jako, że PegIFN $\alpha$ 2a jest finansowany w leczeniu obu chorób, a koszty refundacji raportowane są sumarycznie.

Od 1 maja 2013 roku finansowane są w ramach programu lekowego dla WZW C dwa nowe leki – boceprewir i telaprewir, co przyczyniło się do wzrostu wydatków na leczenie w ramach programu lekowego dla WZW C (łączne wydatki na boceprewir i telaprewir w 2013 roku wyniosły 37 mln zł, natomiast od stycznia do listopada 2014 roku – 83 mln zł).

Sposób raportowania danych przez NFZ nie pozwala na oddzielenie wydatków ponoszonych na interferony rekombinowane i interferon naturalny stosowanych w ramach programów lekowych dla WZW B i WZW C od wydatków ponoszonych na finansowanie tych leków w ramach chemioterapii. Dane za 2011 rok, w którym wydatki na TPZ i chemioterapię były raportowane oddzielnie, wskazują jednak, że wydatki na rIFN $\alpha$  i IFN stanowią niewielki odsetek całkowitych wydatków na leczenie WZW B i WZW C w programach lekowych.

**Tabela 1**  
Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C)

Substancja	2011		2012		2013	2014
	1-12.2011	1-6.2012	7-12.2012	Razem	1-12.2013	1-11.2014
Peginterferon alfa	109,8 mln zł	52,5 mln zł	55,0 mln zł	107,5 mln zł	116,3 mln zł	102,8 mln zł

Substancja	2011		2012		2013	2014
	1-12.2011	1-6.2012	7-12.2012	Razem	1-12.2013	1-11.2014
Peginterferon alfa-2A	84,1 mln zł	39,7 mln zł	43,1 mln zł	82,8 mln zł	95,6 mln zł	84,6 mln zł
Peginterferon alfa-2B	25,7 mln zł	12,8 mln zł	11,8 mln zł	24,6 mln zł	20,7 mln zł	18,2 mln zł
<b>Interferon rekombinowany alfa</b>	<b>0,7 mln zł</b>	<b>0,0 mln zł</b>	<b>1,8 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>–</b>	<b>4,6 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>3,4 mln zł<sup>a</sup></b>
Interferon alfa-2A	0,5 mln zł	0,0 mln zł	1,2 mln zł <sup>a</sup>	–	2,9 mln zł <sup>a</sup>	2,1 mln zł <sup>a</sup>
Interferon alfa-2B	0,2 mln zł	0,0 mln zł	0,6 mln zł <sup>a</sup>	–	1,7 mln zł <sup>a</sup>	1,4 mln zł <sup>a</sup>
<b>Interferon alfa</b>	<b>3,4 mln zł</b>	<b>1,6 mln zł</b>	<b>1,5 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>–</b>	<b>2,7 mln zł<sup>a</sup></b>	<b>2,1 mln zł<sup>a</sup></b>
<b>Boceprewir</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>7,6 mln zł</b>	<b>31,4 mln zł</b>
<b>Telaprewir</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>29,9 mln zł</b>	<b>51,1 mln zł</b>

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

W celu oszacowania wydatków na świadczenia w ramach programu leczenia WZW C:

- oszacowano, że 71% wielkości sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2a przypada na terapię WZW C (metodykę obliczeń przedstawiono w rozdziale 12.2.2)
- pominięto wydatki na rIFN $\alpha$  i IFN (wydatki te stanowią niewielki odsetek całkowitych wydatków na leczenie WZW C i brak jest możliwości oddzielenia wydatków na chemioterapię od wydatków na program lekowy).

Oszacowane wydatki na świadczenia w ramach programu leczenia WZW C wzrosły od lat 2011-2012 do roku 2014 od 83-85 mln zł do 161 mln zł (dane do listopada), przy czym wzrost ten jest spowodowany głównie finansowaniem boceprewiru i telaprewiru. Wydatki na interferony pegylowane alfa utrzymują się na zbliżonym poziomie (Tabela 2, Tabela 3).

Wydatki związane z refundacją terapii u pacjentów z wirusem HCV o genotypie 1b i z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 oszacowano w następujących krokach (Tabela 2):

- określono strukturę występowania genotypów wirusa w Polsce (por. rozdz. 12.1.1), strukturę włóknienia wątroby (por. rozdz. 12.1.2) i odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej linii terapii (por. rozdz. 12.1.3)
- określono średni czas trwania leczenia terapią dwulekową dla poszczególnych genotypów (por. rozdz. 12.3.1)
- określono udział sprzedaży PegIFN $\alpha$  przypadający na poszczególne genotypy wirusa, linie leczenia oraz poziomy włóknienia wątroby, mnożąc odpowiednie odsetki dotyczące danych epidemiologicznych przez odpowiadające im czasy leczenia, a następnie dzieląc przez średni czas leczenia wszystkich pacjentów leczonych PegIFN $\alpha$ ; uzyskano w ten sposób szczególności udział sprzedaży PegIFN $\alpha$  przypadający na pacjentów z wirusem HCV o genotypie 1 i z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2
- przemnożono oszacowany udział sprzedaży PegIFN $\alpha$  przypadający na pacjentów z wirusem HCV o genotypie 1 przez odsetek występowania genotypu 1b wśród wirusa o genotypie 1.



**Tabela 2.**  
**Wartość świadczeń – populacja docelowa**

Substancja	Wydatki poniesione w 2011	Wydatki poniesione w 2012 roku	Wydatki poniesione w 2013 roku	Wydatki poniesione w 2014 roku
<b>Całkowite wydatki – z uwzględnieniem WZW B</b>				
<b>Peginterferon alfa</b>	109,8 mln zł	107,5 mln zł	116,9 mln zł	114,3 mln zł
<b>Boceprewir</b>	0	0	7,8 mln zł	36,3 mln zł
<b>Telaprewir</b>	0	0	30,1 mln zł	59,0 mln zł
<b>Razem</b>	<b>109,8 mln zł</b>	<b>107,5 mln zł</b>	<b>154,8 mln zł</b>	<b>209,6 mln zł</b>
<b>Całkowite wydatki – bez WZW B <sup>a</sup></b>				
<b>Peginterferon alfa</b>	85,4 mln zł	83,4 mln zł	89,0 mln zł	86,9 mln zł
<b>Boceprewir</b>	0	0	7,8 mln zł	36,3 mln zł
<b>Telaprewir</b>	0	0	30,1 mln zł	59,0 mln zł
<b>Razem</b>	<b>85,4 mln zł</b>	<b>83,4 mln zł</b>	<b>126,9 mln zł</b>	<b>182,2 mln zł</b>
<b>Wydatki na leczenie pacjentów z wirusem o genotypie 1b i z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2</b>				
<b>Peginterferon alfa</b>	57,8 mln zł	56,4 mln zł	60,2 mln zł	58,7 mln zł
<b>Boceprewir</b>	0	0	7,6 mln zł	35,4 mln zł
<b>Telaprewir</b>	0	0	29,4 mln zł	57,5 mln zł
<b>Razem</b>	<b>57,8 mln zł</b>	<b>56,4 mln zł</b>	<b>97,2 mln zł</b>	<b>151,7 mln zł</b>

a) założono, że 71% zużycia PegIFN $\alpha$ 2a przypada na WZW C (por. rozdz. 12.2.2)

**Tabela 3.**  
**Aktualne roczne wydatki na leczenie pacjentów z wirusem o genotypie 1b i z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2**

Substancja	Wydatki poniesione w 2014 roku
<b>Peginterferon alfa</b>	58,7 mln zł
<b>Boceprewir</b>	35,4 mln zł
<b>Telaprewir</b>	57,5 mln zł
<b>Daklataswir</b>	0
<b>Razem</b>	<b>151,7 mln zł</b>

## 1.4. Interwencja oceniana

Interwencją ocenianą jest terapia doustna oparta na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV.

### 1.4.1. Daklataswir

Daklataswir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). Lek ten hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. Daklataswir jest wskazany w

skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza®). W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV.

Szczegółowa charakterystyka daklataswiru przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [2].

#### **1.4.2. Doustny lek przeciwwirusowy stosowany w skojarzeniu z daklataswirem**

Oceniany w niniejszej analizie daklataswir może być stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anti-HCV. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.5. Projekt programu lekowego

Zgodnie z ustaloną treścią programu lekowego dla wnioskowanej terapii [6], kwalifikowani do niego są świadczeniobiorcy w wieku lat 18 i powyżej, chorzy z przewlekłym zakażeniem genotypem 1b HCV i spełniający poniższe kryteria:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej
- obecność przeciwciał anty HCV
- stopień uszkodzenia wątroby oceniony przy pomocy nieinwazyjnych metod o potwierdzonej naukowo wiarygodności (elastografia, metody biochemiczne) lub biopsji wątroby.

Do programu są kwalifikowani również świadczeniobiorcy w wieku lat 18 lub powyżej z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby.

Daklataswir w ramach programu może być stosowany w leczeniu skojarzonym z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym u pacjentów:

- uprzednio nieleczonych
- uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

Świadczeniobiorcy, o których mowa w powyższych punktach muszą mieć stwierdzone włóknienie wątroby odpowiadające zaawansowaniu co najmniej F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4).

Dakaltaswir nie może być stosowany w monoterapii.

## 1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku każda substancja czynna dostępna w programie lekowym refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej) [3].

Zasady, przy których dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku regulowane są zapisami art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji. Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla daklataswiru jest dopuszczalne w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

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

Dodatkowo, zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji Rada Przejrzystości posiada możliwość wydania opinii o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Daklataswir jest lekiem innowacyjnym, charakteryzującym się, w stosunku do obecnie refundowanych leków w terapii przewlekłego WZW C:

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania,
- istotnie wyższą skutecznością. [2]

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej terapia daklataswirem w leczeniu przewlekłego WZW C cechuje się wysoką skutecznością zarówno wśród pacjentów wcześniej nieleczonych jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, co potwierdza argumentację za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla daklataswiru.

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla daklataswiru.
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę na lata 2016-2020.
3. Przeprowadzono symulację ścieżki leczenia pacjentów z WZW C przy założeniu utrzymania obecnego stanu finansowania terapii stosowanych w przewlekłym WZW C z uwzględnieniem skuteczności terapii, możliwości zastosowania II linii terapii oraz założeń obowiązującego programu lekowego (**scenariusz istniejący**).
4. Przeprowadzono symulację ścieżki leczenia pacjentów z WZW C przy założeniu finansowania daklataswiru, z uwzględnieniem skuteczności terapii, możliwości zastosowania II linii terapii oraz założeń projektowanego programu lekowego (**scenariusz nowy**).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym i nowym w latach 2016–2020 związane z finansowaniem leczenia przeciwwirusowego.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

### 2.2. Forma analizy

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

### 2.3. Perspektywa analizy

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na zakładany sposób finansowania daklataswiru oraz innych interwencji w

populacji docelowej (programy lekowe) – w analizie nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za terapię.

Wybór perspektywy jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [7].

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że terapia oparta na daklataswirze będzie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2016 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [8] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Należy jednak zauważyć, iż w pierwszych latach obowiązywania nowego programu leczenia, część pacjentów nadal będzie stosowała dotychczasowe schematy leczenia (w szczególność pacjenci kontynuujący rozpoczętą już terapię dwu- i trójlekową). Dodatkowo w pierwszych latach analizy wysoka liczba pacjentów będzie się kwalifikować do drugiej linii leczenia (pacjenci leczeni w pierwszej linii mniej skutecznymi schematami przed wprowadzeniem nowego programu lekowego). W związku z powyższym w analizie wybrano horyzont 5-letni ze względu na to, iż stan równowagi ustala się w takim właśnie okresie.

## 2.5. Populacja

### 2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Produkt leczniczy Daklinza<sup>®</sup> jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

W konsekwencji populacja, w której terapia oparta na DCV może zostać zastosowana obejmuje dorosłych chorych na przewlekłe WZW C o genotypie 1.

### Dane epidemiologiczne

Zgodnie z badaniem epidemiologicznym zrealizowanym przez Polską Grupę Ekspertów HCV, liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce szacowana jest na poziomie 230 tys. pacjentów (liczba osób z HCV RNA) [9]. Wspomnianym badaniem objęto 18 tys. osób. Charakterystyka populacji włączonej do badania była zbliżona do populacji ogólnej. Jednakże

analiza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego danych epidemiologicznych o HCV w Polsce przez Zakład Epidemiologii PZH wskazuje, że oszacowania Polskiej Grupy Ekspertów są w znacznej mierze niepewne [10]. Zgodnie ze wspomnianym przeglądem rzeczywista chorobowość HCV w Polsce w populacji ogólnej nie jest znana, a ekstrapolacja wyników rozpowszechnienia HCV z przeprowadzonych dotychczas badań na populację ogólną prowadzi do błędnych oszacowań (zależnie od przyjętej metodyki zawyżonych lub zaniżonych) [10].

Istotnym ograniczeniem oszacowań epidemiologicznych jest często bezobjawowy przebieg zakażenia HCV oraz fakt, że liczba wykrytych dotychczas przypadków jest raportowana dopiero od 2006 roku. Szacunki Koalicji Hepatologicznej wskazują, że dotychczas zdiagnozowano ok. 50-55 tys. przypadków HCV [11, 12]. Uwzględniając osoby, u których zakażenie zdiagnozowane zostało przed wprowadzeniem wymogu raportowania wykrywalności zakażeń (przed 2006 rokiem), szacuje się, że liczba rozpoznanych przypadków sięga ok. 100 tys. osób (szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [10]). Dokumenty PZH wskazują jednocześnie, że obecnie w Polsce jest zdiagnozowanych ok. 30 tys. osób z aktywnym WZW typu C [13], a więc wymagających leczenia przeciwwirusowego. Liczba ta stanowi górny pułap dla liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się dotychczas do programu lekowego (w całym okresie realizacji programu). W rzeczywistości, liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej jest niższa ze względu na możliwy brak włóknienia wątroby lub przeciwwskazania do leczenia.

Występowanie włóknienia wątroby stanowi istotne kryterium kwalifikacji do programu leczenia WZW C w Polsce. Dane polskie (Kaczor 2012 [14]) wskazują, że odsetek osób bez włóknienia wątroby w populacji zakażonych wyniósł ok 4%. W przeglądzie systematycznym Thein 2008 [15] dotyczącym progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów zakażonych HCV, w którym uwzględniono 111 badań (ponad 30 tysięcy pacjentów), odsetek osób bez zwłóknienia wątroby w populacji zakażonych wyniósł ok. 17%. Podsumowując, maksymalną liczbę pacjentów wymagających leczenia przeciwwirusowego oszacować można, jako część zdiagnozowanych pacjentów z aktywnym WZW typu C (30 tys. osób zgodnie z komunikatem PZH), u których stwierdzono włóknienie wątroby (83-96%). W konsekwencji, liczba ta sięga ok. 25-29 tysięcy osób.

**Tabela 4.**  
**Epidemiologia WZW C**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do leczenia przeciwwirusowego w Polsce	230 tys.	Flisiak 2011 [9]
Liczba dotychczas rozpoznanych przypadków	ok. 100 tys.	Szacunki na podstawie przeglądu systematycznego PZH [10]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW typu C	ok. 30 tys.	PZH [13]
Liczba zdiagnozowanych osób z aktywnym WZW typu C u których stwierdzono włóknienie wątroby	ok. 25-29 tys.	Thein 2008 [15], Kaczor 2012 [14]

## Dane NFZ

Najbardziej wiarygodnym źródłem danych o liczbie pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach obecnego programu lekowego są raporty NFZ nt. liczby świadczeń realizowanych w ramach tego programu. Dane za lata 2011-2012 nie pozwalają określić precyzyjnie ilu pacjentów włączono do programu. Jest to spowodowane faktem, że pacjenci byli leczeni w ramach wspólnego programu dla WZW B i WZW C (pierwsza połowa 2011 roku) oraz zmianą sposobu finansowania leczenia WZW C z terapeutycznego programu zdrowotnego na program lekowy (w połowie 2012 roku). W 2013 roku do programu zakwalifikowano 7 111 pacjentów, natomiast w pierwszej połowie 2014 roku w ramach programu leczonych było 4 977 osób.

Dane dotyczące refundacji leków raportowane przez NFZ (rozdział 12.2) wskazują, że zużycie leków stosowanych w terapii WZW C w latach 2008–2014 utrzymywało się na stałym poziomie. Zestawienie liczby pacjentów, u których wykonano świadczenia w ramach programu lekowego (terapeutycznego programu zdrowotnego) w latach 2011–2014 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

W 2013 roku do programu lekowego włączono schematy zawierające boceprewir i telaprewir, rozszerzając w ten sposób zakres terapii finansowanych w ramach programu lekowego. Wzrost liczby pacjentów w 2013 roku wynika zatem w znacznym stopniu ze zwiększenia dostępności terapii i przystąpienia do leczenia skumulowanej z wcześniejszych lat liczby pacjentów, u których wyczerpały się dotychczas dostępne opcje. W kolejnych latach przy założeniu utrzymania aktualnego programu lekowego nastąpi prawdopodobnie stabilizacja sprzedaży i będzie się ona utrzymywać na stałym poziomie (por. rozdz. 12.2) .

**Tabela 5.**  
**Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2014**

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

TPZ – terapeutyczny program zdrowotny, PL – program lekowy

Przedstawione w powyższej tabeli dane raportowane przez NFZ wskazują, że liczba pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym wynosi ok. 7,1 tysięcy (7 111 pacjentów w 2013 roku), przy czym udział pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 wynosi 87% (por. rozdz. 12.1.1). W konsekwencji liczba pacjentów kwalifikująca się do terapii daklataswirem wynosi ok. 6,2 tysięcy.

Powyżej oszacowana liczba pacjentów kwalifikująca się do terapii daklataswirem obejmuje pacjentów, którzy aktualnie stosują leczenie przeciwwirusowe, w szczególności terapię interferonami. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego schemat terapii WZW C oparty na daklataswirze, może być stosowany dodatkowo u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia interferonami. Według odnalezionych danych tacy pacjenci stanowią ok. 3,8% wszystkich diagnozowanych z WZW C (por. rozdział 12.1.5). W konsekwencji, w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych w 2013 roku (zgodnie z danymi z raportów NFZ), liczba pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1



niekwalifikujących się do terapii IFN wynosi 0,2 tys. Ostatecznie, liczba pacjentów, u których terapia oparta na daklataswirze mogłaby być stosowana w ramach obowiązujących w Polsce warunków kwalifikacji do programu leczenia WZW C, można oszacować na poziomie 6,4 tysiąca osób (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Liczba pacjentów, u których terapia oparta na daklataswirze może zostać zastosowana**

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym	7,1 tys.
w tym z GT1	6,2 tys.
Liczba pacjentów niekwalifikujących się na terapię IFN (obecnie nieleczeni)	0,3 tys.
w tym z GT1	0,2 tys.
<b>Liczba pacjentów, u których terapia oparta na daklataswirze może zostać zastosowana</b>	<b>6,4 tys.</b>

Przyrównując liczbę leczonych pacjentów w pierwszej połowie 2014 roku do liczby zrefundowanych w tym okresie opakowań interferonów, średni czas leczenia interferonem wynosi ok. 12 tygodni (Tabela 7), co jest znacznie poniżej oczekiwanego czasu leczenia sześciu miesięcy wynikającego ze standardowych długości terapii (24 lub 48 tygodni). Taka niska średnia wynika prawdopodobnie z przerywania terapii (działania niepożądane, brak skuteczności) oraz faktu, że liczba leczonych pacjentów raportowana przez NFZ zawiera również pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w roku poprzednim i kontynuują leczenie, jednak dane dotyczące skali tych zjawisk nie są udostępniane przez NFZ. W konsekwencji, prognozowanie liczby pacjentów na podstawie danych z raportów NFZ o liczbie świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego dla WZW C cechuje się znacznie niższą precyzją niż prognozowanie na podstawie danych sprzedażowych NFZ. Z tego względu oszacowanie populacji docelowej przedstawione w kolejnym podrozdziale przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych.

**Tabela 7.**  
**Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFN $\alpha$**

	Sprzedaż (01.-06.2014)	Średnia dawka na tydzień	Liczba tygodni terapii	Liczba pacjentów w programie	Średni estymowany czas terapii
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	7,2 mln $\mu$ g <sup>b</sup>	172,7 $\mu$ g <sup>a</sup>	41 628	3 597 <sup>c</sup>	11,6 tyg.
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	1,6 mln $\mu$ g	102,2 $\mu$ g <sup>a</sup>	15 970	1 380 <sup>c</sup>	11,6 tyg.

a) średnie dawkowanie oszacowane na podstawie danych o wielkości sprzedaży opakowań PegIFN $\alpha$  (por. rozdz. 2.7.1)

b) podział sprzedaży w ramach programów lekowych WZW B i WZW C określono na podstawie danych z Kaczor 2012 [14] (71% WZW C, 29% WZW B, por. rozdz. 12.2.2)

c) podział liczby pacjentów proporcjonalny do podziału liczby tygodni terapii

## 2.5.2. Populacja docelowa

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (por. rozdz. 1.5):

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1b:

- pacjenci wcześniej nieleczeni,
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami pegylowanymi alfa i rybawiryną,
- pacjenci z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

Populacja jest zawężona do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2.

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopnie włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\geq F2$ , a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczby osób kwalifikujących się do programu leczenia WZW C. W konsekwencji liczbę pacjentów oszacowano na podstawie danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ zgodnie z następującym schematem:

1. Na podstawie historycznego zużycia leków (od 2008 roku) stosowanych w terapii przewlekłego WZW C przeprowadzono prognozę liczby sprzedanych opakowań do roku 2020.
2. Oszacowano średni czas stosowania poszczególnych leków w schematach dwulekowych i trójlekowych.
3. Wyznaczono liczbę sprzedanych kursów terapii przy założeniu średnich czasów leczenia.
4. Wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach.

W ramach analizy uwzględniono również charakterystyki pacjentów determinujące dostępność do terapii oraz przeciętny czas leczenia: genotyp HCV, stopień włóknienia wątroby, stosowanie wcześniejszych terapii, wariant polimorfizmu genu interleukiny 28B, występowanie przeciwwskazań do interferonów alfa.

Wymienione charakterystyki pacjentów opisano na podstawie badań dotyczących populacji chorych z przewlekłym WZW C w Polsce. Szczegółowy opis danych wraz ze źródłami przedstawiono w rozdziale 12.1. W poniższej tabeli zestawiono wartości oszacowanych parametrów wykorzystanych w analizie (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C**

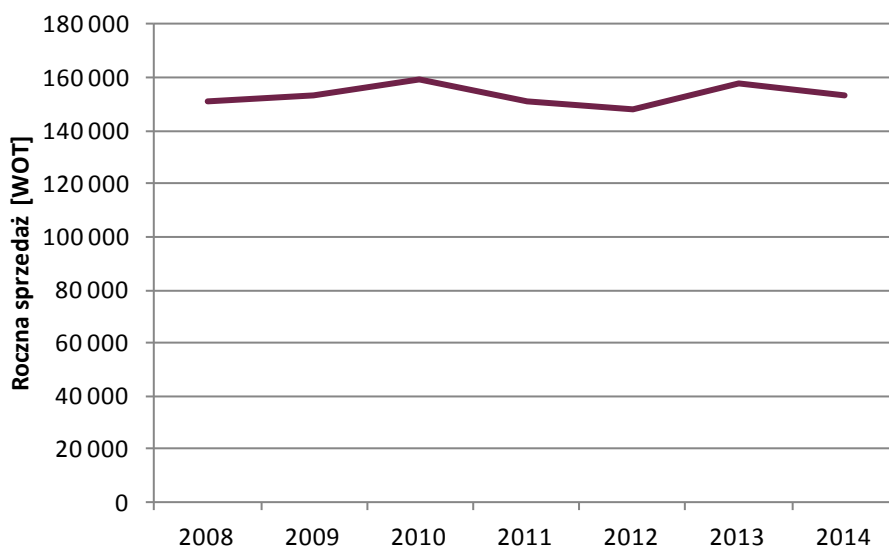
Parametr	Wartość	Źródło
<b>Genotypy wirusa</b>	GT1: 87% (z czego GT1b: 97,5%), GT2: 0%, GT3: 9%, GT4: 5%	Panasiuk 2012 [16]
<b>Struktura włóknienia</b>	Pacjenci nieleczeni: F0: 4%, F1: 31%, F2: 34%, F3: 18%, F4: 14% Pacjenci leczeni: F0: 5%, F1: 26%, F2: 31%, F3: 22%, F4: 15%	Kaczor 2012 [14]
	Roczne prawdopodobieństwo progresji włóknienia z poziomu F1 do F2: 0,085	Analiza ekonomiczna dla daklataswiru [17]
<b>Odsetek pacjentów uprzednio leczonych wśród wszystkich leczonych</b>	28%	Kaczor 2012 [14]
<b>Polimorfizm IL-28B</b>	CC: 30%, CT: 52%, TT: 18%	Flisiak 2012, Madaliński 2013 [18, 19]
<b>Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonem</b>	3,8%	Papadopoulos 2013 [20]

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego do drugiej linii leczenia mogą zostać zakwalifikowani jedynie pacjenci ze stopniem włóknienia co najmniej F2. W celu uwzględnienia w analizie pacjentów, u których nastąpiła progresja włóknienia z poziomu F1 do F2 przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo progresji włóknienia z poziomu F1 do F2 wynosi 0,085 (zgodnie z wartością przyjętą w analizie ekonomicznej dla daklataswiru [17]).

Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań PegIFN $\alpha$  oraz charakterystyk populacji, oszacowano liczbę tygodni terapii zrefundowanych w poszczególnych grupach chorych. Na podstawie danych historycznych przeprowadzono prognozę sprzedaży na lata 2015-2020. Sprzedaż PegIFN $\alpha$  w latach 2008-2012 utrzymywała się na niemal stałym poziomie, wzrost sprzedaży, który nastąpił w 2013 roku wynika ze zwiększenia dostępności terapii poprzez rozpoczęcie finansowania terapii trójlekowych (Wykres 1). W 2014 roku nastąpiła stabilizacja wielkości sprzedaży, i w konsekwencji brak jest przesłanek, aby przypuszczać, że w kolejnych latach nastąpi wzrost sprzedaży któregośkolwiek leku. Dotychczasowy trend nie wskazuje również na rosnącą liczbę nowozdiagnozowanych pacjentów, stąd nie ma również przesłanek, aby prognozować rosnący trend nowych pacjentów w kolejnych latach. W analizie podstawowej założono zatem, że wielkość sprzedaży w latach 2016-2020 utrzymywać się będzie na poziomie z roku 2014 (przy założeniu braku zmian w dostępie do leczenia WZW C). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny trend dla sprzedaży w latach 2016-2020 (trend liniowy dla całkowitej sprzedaży PegIFN $\alpha$  oraz trend

logarytmiczny dla sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2b). Szczegóły dotyczące obliczeń przedstawiono w rozdziale 12.3. Podsumowanie obliczeń przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9).

**Wykres 1.**  
Roczna sprzedaż PegIFN $\alpha$  w kolejnych latach – tygodnie terapii (WZW B, WZW C)



**Tabela 9.**  
Prognozowana liczba tygodni terapii (WOT) przy założeniu braku refundacji daklataswiru

Wariant	2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	118 576	118 576	118 576	118 576	118 576
Analiza wrażliwości	118 130	117 481	116 905	116 391	115 929

Na podstawie zużycia leków oraz przeciętnej długości czasu terapii dwulekowej w poszczególnych grupach pacjentów (w zależności od poziomu włóknienia wątroby, genotypu wirusa i linii leczenia) wyznaczono prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach. Oszacowania dokonano przy założeniu, że pacjenci są równomiernie kwalifikowani do programu w ciągu roku, tj. taka sama liczba pacjentów rozpoczyna terapię w kolejnych 4-tygodniowych cyklach. Liczba ta została wyznaczona w taki sposób, aby sumaryczna liczba tygodni terapii PegIFN $\alpha$  tych pacjentów w poszczególnych latach była równa liczbie tygodni terapii prognozowanej na podstawie danych sprzedażowych.

Obliczenia przeprowadzone na podstawie sprzedaży PegIFN $\alpha$  obrazują liczbę pacjentów leczonych w sytuacji dostępności terapii dwulekowej i trójlekowej jako, że PegIFN $\alpha$  wchodzi w skład wszystkich dostępnych obecnie schematów leczenia.

Sumaryczna liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach oraz struktura leczonej populacji wyznaczona jest na podstawie danych dla PegIFN $\alpha$ . W szczególności, w ten sposób wyznaczono

liczbę nieleczonych dotychczas pacjentów z włóknieniem wątroby powyżej F2 oraz z polimorfizmem interleukiny 28B w wariacie TT oraz liczbę pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie terapią dwulekową z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ , a więc pacjentów, u których zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym można zastosować terapię trójlekową. Założono, że w każdej linii pacjenci leczeni są najbardziej skuteczną z możliwych terapii oraz, że po niepowodzeniu leczenia określonym schematem, w kolejnej linii nie otrzymują terapii o niższej skuteczności. Jest to podejście konserwatywne, gdyż powoduje ewentualne zniżenie wydatków w scenariuszu istniejącym i tym samym zwiększenie wydatków inkrementalnych. W konsekwencji założono, że wszyscy pacjenci dotychczas nieleczeni z włóknieniem wątroby powyżej F2 i z polimorfizmem interleukiny 28B w wariacie TT oraz uprzednio leczeni nieskutecznie PegIFN $\alpha$ , stosować będą terapię trójlekową i nie analizowano zatem oddzielnie sprzedaży terapii trójlekowych na podstawie danych dla boceprewiru i telaprewiru. Oddzielne prognozowanie zużycia BOC i TVR wiązałoby się z ograniczoną wiarygodnością ze względu na brak możliwości określenia wielkości sprzedaży z podziałem na linie leczenia. W dalszej części określono jedynie podział rynku pomiędzy schematy z boceprewirem i telaprewirem (por. rozdz. 2.6).

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do pierwszej linii terapii w kolejnych latach przyjęto na poziomie równym oszacowaniu dokonanemu na podstawie prognozy sprzedaży PegIFN $\alpha$ . Liczbę pacjentów kwalifikujących się do drugiej linii terapii w 2015 roku oszacowano na podstawie prognozowanego zużycia PegIFN $\alpha$ , natomiast w kolejnych latach liczbę tę oszacowano uwzględniając odpowiednie skuteczności schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów rozpoczynających terapię ramach pierwszej linii (por. rozdz. 12.4). Wyższa skuteczność skutkuje mniejszą liczbą pacjentów wymagających wdrożenia leczenia kolejnej linii, w konsekwencji refundacja daklataswiru, leku o wyższej skuteczności względem aktualnie dostępnych technologii, zmniejszy zapotrzebowanie na kolejne linie leczenia.

W analizie uwzględniono również pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami, na podstawie odsetka chorych z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$  raportowanego w odnalezionych badaniach. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach pierwszej linii terapii w kolejnych latach. W scenariuszu aktualnym pacjenci Ci leczeni są objawowo i nienaliczane są dla nich koszty z tego powodu nie uwzględniano ich w obliczeniach.

Zestawienie liczby pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10). Różnice w liczebności populacji docelowej między scenariuszem istniejącym i nowym wynikają z:

- Uwzględnienia w scenariuszu nowym pacjentów niekwalifikujących się do terapii interferonem, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej opcji terapeutycznej, natomiast w przypadku refundacji daklataswiru będą leczeni w ramach programu lekowego
- wyższej skuteczności terapii opartej na DCV niż innych schematów, co w konsekwencji powoduje zmniejszenie liczby pacjentów leczonych w ramach drugiej linii terapii.

**Tabela 10.**  
**Liczba pacjentów rozpoczynających terapię**

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Scenariusz istniejący</b>						
<b>Pierwsza linia leczenia F1</b>	554	554	554	554	554	554
<b>Pierwsza linia leczenia F2+</b>	1197	1197	1197	1197	1197	1197
<b>w tym pacjenci TT</b>	243	243	243	243	243	243
<b>Kolejne linie leczenia</b>	685	293 <sup>a</sup>	495	515	535	552
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy</b>						
<b>Pierwsza linia leczenia F1</b>	554	554	554	554	554	554
<b>Pierwsza linia leczenia F2+</b>	1197	1197	1197	1197	1197	1197
<b>w tym pacjenci TT</b>	243	243	243	243	243	243
<b>Kolejne linie leczenia</b>	685	293	206	47	66	84
<b>Przeciwwskazania do interferonu</b>	47	47	47	47	47	47

a) Spadek liczby pacjentów leczonych w ramach drugiej linii w roku 2015 stosunku do roku 2016 wynika z założeń modelu obliczeniowego – w 2015 roku terapię w drugiej linii stosują pacjenci, którzy byli nieskutecznie leczeni do 2014 roku (ich liczbę oszacowano na podstawie danych sprzedażowych); natomiast w 2016 roku terapię w drugiej linii stosują pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w pierwszej linii w 2015 roku i u których stwierdzono niepowodzenie terapii (część tych pacjentów kończy pierwszą linię leczenia dopiero w 2016 roku i na drugą linię kwalifikuje się dopiero w 2017 roku). W kolejnych latach następuje stabilizacja liczby pacjentów.

### 2.5.3. Populacja obecnie leczona DCV

Aktualnie daklataswir nie jest refundowany w leczeniu WZW C w Polsce. W związku z tym, ze względu na wysokie koszty terapii obecnie nierefundowanej, pacjenci z WZW C stosują inne schematy terapeutyczne lub pozostają nieleczeni. W świetle dostępnych danych aktualnie brak jest pacjentów leczonych daklataswirem.

## 2.6. Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej

W ramach analizy przeprowadzono prognozę zużycia PegIFN $\alpha$ , które obrazuje liczbę pacjentów leczonych w sytuacji dostępności terapii dwulekowej i trójlekowej. Założono, że pacjenci w każdej linii leczenia będą otrzymywać terapię najskuteczniejszym możliwym schematem, przy uwzględnieniu założeń obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego. Dodatkowo założono, że pacjent po niepowodzeniu terapii określonym schematem w kolejnej linii może być leczony jedynie schematem o wyższej skuteczności. W świetle przyjętych założeń, schemat BOC/TVR + PegIFN $\alpha$  + RBV w scenariuszu istniejącym zostanie zastosowany u wszystkich pacjentów z populacji, w której jest aktualnie refundowany (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Zastępowanie interwencji w scenariuszu nowym**

Populacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Pacjenci wcześniej nieleczeni u których może być zastosowana terapia interferonem pegylovanym	PR48 (IL-28B CC, CT)	DCV
	BPR (IL-28B TT)	DCV
	TPR (IL-28B TT)	
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia interferonem pegylovanym	BOC / TVR	DCV
Pacjenci u których <u>nie może</u> być zastosowana terapia interferonem pegylovanym	Terapia objawowa	DCV

PR48 = 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryne; BPR = schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawiryne; TPR = schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawiryne; IL-28B TT = polimorfizm interleukiny 28B w wariacie TT

Jako, że PegIFN $\alpha$  jest składnikiem wszystkich dostępnych schematów leczenia, nie prognozowano oddzielnie zużycia BOC i TVR. Zgodnie z powyższymi założeniami przyjęto, że wszyscy pacjenci w drugiej linii oraz w pierwszej linii z polimorfizmem interleukiny 28B w wariacie TT są leczeni schematami z boceprewirem lub telaprewirem. W celu określenia prognozowanych udziałów terapii trójlekowych z zastosowaniem boceprewiru i telaprewiru w leczeniu pacjentów z WZW C oszacowano udziały terapii w 2014 roku i założono, że będą się one utrzymywać w kolejnych latach na stałym poziomie (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Zużycie boceprewiru i telaprewiru w 2014 roku**

Schemat	Zużycie w WOT (2014)	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w 4-tygodniowych cyklach (2014) <sup>b</sup>
BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV	9 789 <sup>a</sup>	27 (37%)
TVR + PegIFN $\alpha$ + RBV	6 526 <sup>a</sup>	46 (63%)

a) prognoza na podstawie danych do listopada 2014 roku; b) przy założeniu równomiernego kwalifikowania się pacjentów do terapii w ciągu roku

W scenariuszu nowym, terapia oparta na DCV będąca terapią o istotnie wyższej skuteczności od obecnie refundowanych schematów, zostanie zatem zastosowana u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na brak skutecznej alternatywnej terapii dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$  założono, że wszyscy tacy pacjenci stosować będą terapię oparta na DCV. Prognozowane rozpowszechnienie poszczególnych terapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej wśród pacjentów z genotypem 1b z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2**

Schemat	Dotychczas nieleczeni		Leczeni nieskutecznie PegIFN $\alpha$	Przeciwwskazania lub nietolerancja PegIFN $\alpha$
	CC / CT	TT		
<b>Scenariusz istniejący</b>				
PegIFN $\alpha$ + RBV	100%	0%	0%	0%
BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	37%	37%	0%
TVR + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	63%	63%	0%

Schemat	Dotychczas nieleczeni		Leczeni nieskutecznie PegIFN $\alpha$	Przeciwwskazania lub nietolerancja PegIFN $\alpha$
	CC / CT	TT		
DCV	0%	0%	0%	0%
<b>Scenariusz nowy</b>				
PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	0%	0%	0%
BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	0%	0%	0%
TVR + PegIFN $\alpha$ + RBV	0%	0%	0%	0%
DCV	100%	100%	100%	100%

## 2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na sposób finansowania leczenia przewlekłego WZW C (program lekowy) oraz przyjętą perspektywę, w analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z realizacją programu:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii.

Koszty leczenia powikłań WZW C (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) i koszty pośrednie ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszym opracowaniu w związku z tym w modelu nie uwzględniano tych kosztów. Podobnie, w przedstawionej analizie w horyzoncie pięcioletnim nie było możliwe pokazanie długookresowych oszczędności w scenariuszu nowym, wynikających ze zmniejszenia puli pacjentów niewyleczonych wskutek przesunięcia skuteczniejszej terapii opartej na daklataswirze do pierwszej linii leczenia i w konsekwencji zmniejszenia liczby ciężkich powikłań wątrobowych przy zastosowaniu terapii opartej na DCV zamiast dotychczas stosowanych schematów. Potencjalne oszczędności związane z leczeniem powikłań oszacowano w ramach dodatkowej analizy długofalowych oszczędności wynikających z zastosowania terapii opartej na DCV (rozdz. 3.5).

Terapia oparta na DCV wiąże się ze znacznie niższą częstością występowania działań niepożądanych niż obecnie stosowane schematy terapeutyczne [17], co wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami.

Szacunkowe całkowite oszczędności w populacji docelowej związane z lepszym profilem bezpieczeństwa dla terapii opartej na DCV wynoszą ok. 329-722 tys. zł rocznie. Finalnie w analizie koszty te nie zostały jednak uwzględnione ze względu na fakt, iż są one stosunkowo niskie w porównaniu z kosztami terapii przeciwwirusowej i miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.

W rozdziale 12.5 przedstawiono szacunkowe oszczędności związane z lepszym profilem bezpieczeństwa dla terapii opartej na DCV.



**2.7.1. Koszty leków**


Ceny aktualnie refundowanych substancji ustalone zostały na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku [3] przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 15). W ramach analizy wrażliwości przyjęto ceny wynikające z danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ. Różnice w cenach wynikają z faktu, że ceny z obwieszczenia MZ są cenami maksymalnymi oraz z faktu, że uwzględniają one część zawartych umów podziału ryzyka, w których producenci zobowiązują się na dostarczenie leków za ceną niższą niż ta od ceny z obwieszczenia MZ.

**Tabela 15.**  
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW-C w ramach programu lekowego [zł]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena wg danych sprzedaż.
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys	135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	603,54 zł

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena wg danych sprzedaży.
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	798,29 zł
		270 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	603,29 zł
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	793,07 zł
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00 zł	311,85 zł	311,85 zł	296,11 zł
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80 zł	748,44 zł	748,44 zł	71,45 zł
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł	475,83 zł
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00 zł	935,55 zł	935,55 zł	888,51 zł
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00 zł	623,70 zł	623,70 zł	594,52 zł
Boceprevirum	Victrelis	200 mg	336 kaps.	13 433,60 zł	14 105,28 zł	14 105,28 zł	14 008,62 zł
Telaprevirum	Incivo	375 mg	42 tabl. (1 but.)	9 838,80 zł	10 330,74 zł	10 330,74 zł	8 545,36 zł
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98 zł	1 325,08 zł	1 324,90 zł	0,00 zł
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02 zł	1 987,67 zł	1 987,34 zł	2,45 zł
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26 zł	1 656,12 zł	1 656,12 zł	2,53 zł

W ramach analizy wyznaczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych substancji wykorzystując dane sprzedażowe NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 [5]. W kolejnej tabeli (Tabela 16) przedstawiono koszty tygodniowej terapii dla preparatów stosowanych w programie lekowym dla przewlekłego WZW C oraz daklataswiru [REDACTED]

Tabela 16.  
Koszty tygodniowej terapii

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii – analiza podstawowa	Koszt tygodniowej terapii – analiza wrażliwości
Daklataswir	1 x 60 mg/dzień	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferonum alfa-2a	172,7 µg / tydz.	828,40 zł	765,39 zł
Peginterferonum alfa-2b	102,2 µg / tydz.	637,12 zł	606,94 zł
Boceprevirum	3 x 800 mg / dzień	3 526,32 zł	3 502,16 zł
Telaprevirum	1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg (2 tabletki) 3 x dziennie	10 330,74 zł	8 545,36 zł

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii – analiza podstawowa	Koszt tygodniowej terapii – analiza wrażliwości
Ribavirinum	600–1400 mg w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$ 2b, 800–1200 mg w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$ 2a	uwzględnione w kosztach interferonów	

Przed zastąpieniem TPZ przez programy lekowe (w lipcu 2012 roku) koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa pokrywali producenci interferonów [22]. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak dane raportowane w sprawozdaniach NFZ wskazują, że koszty ich refundacji są znikome, co oznacza, że prawdopodobnie rybawiryna nadal jest finansowana razem z interferonami alfa przez producentów. Wobec powyższych przesłanek, przyjęto, iż koszty rybawiryny są uwzględnione w kosztach interferonów (jest to założenie konserwatywne).

## 2.7.2. Monitorowanie terapii

Monitorowanie terapii opartej na daklataswirze wiąże się z wykonywaniem podobnych badań diagnostycznych jak obecnie dla terapii dwulekowych i trójlekowych z PegIFN $\alpha$ , oraz z podobną częstotliwością badań. W obowiązującym programie lekowym wartość punktowa dla diagnostyki podczas terapii PegIFN $\alpha$  wynosi 69 punktów rozliczeniowych (Tabela 17).

Tabela 17.  
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW C

Świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C PegIFN $\alpha$	69	52	3 588

W ramach kwalifikacji do programu lekowego dla DCV w projektowanym kształcie, stopień uszkodzenia wątroby oceniany będzie przy pomocy nieinwazyjnych metod o potwierdzonej naukowo wiarygodności (elastografia, metody biochemiczne). Aktualnie, w genotypie 1 w celu oceny stopnia włóknienia wątroby wykonuje się biopsję (jedynie w szczególnych przypadkach, określonych w programie lekowym, za zgodą konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego).

Badanie elastograficzne jest bezbolesne i nie wiąże się z ryzykiem powikłań u pacjentów. W przypadku biopsji ryzyko poważnych powikłań wynosi ok. 1%, natomiast częstość występowania dolegliwości bólowych wymagających leczenia farmakologicznego wynosi ok. 20%, niekiedy dolegliwości te wymagają podania narkotycznych środków przeciwbólowych [23]. Dodatkowo, jest to badanie kilkukrotnie tańsze niż biopsja – zgodnie z szacunkami prof. Flisiaka koszt wykonania biopsji wynosi ok. 1000-2500 zł, natomiast koszt badania elastograficznego wynosi 50-400 zł [24, 25]. Mniej inwazyjne metody, jak elastografia, są rekomendowane przez towarzystwa hepatologiczne i

ekspertów jako pierwsza metoda oceny włóknienia wątroby, natomiast biopsja powinna być stosowana w przypadku niepewności wyników lub współistniejących zakażeń [4, 26].

Ewentualne oszczędności związane z obniżeniem kosztów monitorowania terapii wynikające z wykonywaniem elastografii zamiast biopsji w przypadku kwalifikacji do terapii opartej na DCV będą nieznaczące jako, że koszty kwalifikacji do leczenia stanowią jedynie część całkowitych kosztów diagnostyki w programie lekowym. Ponadto brak jest możliwości precyzyjnego określenia potencjalnych oszczędności związanych z wykonywaniem badania elastograficznego zamiast biopsji i potencjalnej wyceny diagnostyki w ramach leczenia w projektowanym programie lekowym. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że obecnie diagnostyka wyceniana jest na tym samym poziomie również w leczeniu pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 i 3, u których badanie elastograficzne jest dopuszczalne bez ograniczeń, nie można wykluczyć, że pomimo uwzględnienia badania elastograficznego w projektowanym programie lekowym, wycena diagnostyki zostanie na dotychczas obowiązującym poziomie.

W związku z powyższym, konserwatywnie, oszczędności związane z zastosowaniem badania elastograficznego zamiast biopsji nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie i przyjęto, że wycena świadczeń związanych z realizacją programów lekowych dla przewlekłego WZW C będzie identyczna z wyceną określoną w aktualnie obowiązującym programie lekowym i że wartość punktowa dla diagnostyki podczas terapii opartej na DCV będzie taka sama jak obecnie dla terapii PegIFN $\alpha$ .

Diagnostyka i monitorowanie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej. Założono, że pełna kwota ryczałtu odpowiada 52 tygodniom leczenia oraz ryczałt za diagnostykę pacjentów rozliczany jest proporcjonalnie do liczby tygodni terapii. Skrócenie czasu leczenia w związku z zastosowaniem terapii opartej na DCV może wiązać się zatem z oszczędnościami na kosztach diagnostyki, co ma odzwierciedlenie w wynikach niniejszej analizy.

## 2.8. Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka podmiot odpowiedzialny za produkt Daklinza<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb) zobowiązał się do:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2.9. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- wariant B: odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami,
- wariant C: struktura poziomu włóknienia wątroby,
- wariant D: koszty leków na podstawie danych sprzedażowych NFZ.

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

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

### 3. WYNIKI ANALIZY

#### 3.1. Populacja docelowa

Oszacowana w analizie liczba pacjentów przedstawia wszystkich chorych, u których zastosowana została terapia przeciwwirusowa w danym roku kalendarzowym, niezależnie od czasu trwania leczenia. Ze względu na możliwość leczenia w ramach pierwszej linii, a następnie podjęcia terapii w ramach kolejnej w tym samym roku kalendarzowym, część pacjentów w scenariuszu istniejącym jest liczona podwójnie w danym roku kalendarzowym.

W scenariuszu aktualnym liczba pacjentów leczonych z populacji docelowej wyniesie 2 900 osób w 2016 roku, 2 888 osób w 2017 roku i będzie rosła do 3 058 w 2020 roku (Tabela 18).

Tabela 18.  
Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – scenariusz istniejący

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
<b>PegIFN + RBV</b>	998	998	998	998	998
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>DCV</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pierwsza linia</b>	0	0	0	0	0
<b>Druga linia</b>	0	0	0	0	0
<b>Przeciwwskazania do INF</b>	0	0	0	0	0
<b>PegIFN + RBV</b>	<b>1 717</b>	<b>1 717</b>	<b>1 717</b>	<b>1 717</b>	<b>1 717</b>
<b>Pierwsza linia</b>	1 717	1 717	1 717	1 717	1 717
<b>Druga linia</b>	0	0	0	0	0
<b>BOC + PegIFN + RBV</b>	<b>466</b>	<b>438</b>	<b>493</b>	<b>507</b>	<b>519</b>
<b>Pierwsza linia</b>	142	142	142	142	142
<b>Druga linia</b>	325	296	351	365	378
<b>TVR + PegIFN + RBV</b>	<b>716</b>	<b>734</b>	<b>780</b>	<b>801</b>	<b>821</b>
<b>Pierwsza linia</b>	230	230	230	230	230
<b>Druga linia</b>	486	504	550	571	591
<b>Razem</b>	<b>2 900</b>	<b>2 888</b>	<b>2 990</b>	<b>3 025</b>	<b>3 058</b>

W scenariuszu nowym liczba pacjentów wyniesie 2 946 osób w 2016 roku i będzie maleć do 1 740 w 2018 roku, a następnie będzie nieznacznie rosła do 1 793 pacjentów w 2020 roku (Tabela 19). Liczba pacjentów stosujących terapię opartą na DCV wyniesie 1 511 osób w 2016 roku i 2 076 osób w

2017 roku, a w kolejnych latach będzie rosnąć od 1 740 osób w 2018 roku do 1 793 w 2020 roku. Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016 rokiem (rozdz. 2.5.2), stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

**Tabela 19.**  
Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – scenariusz nowy

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych <sup>a</sup></b>					
<b>PegIFN + RBV</b>	998	998	998	998	998
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>DCV</b>	<b>1 511</b>	<b>2 076</b>	<b>1 740</b>	<b>1 768</b>	<b>1 793</b>
<b>Pierwsza linia</b>	1 167	1 616	1 616	1 616	1 616
<b>Druga linia</b>	298	397	61	88	113
<b>Przeciwwskazania do INF</b>	46	63	63	63	63
<b>PegIFN + RBV</b>	<b>787</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pierwsza linia</b>	787	0	0	0	0
<b>Druga linia</b>	0	0	0	0	0
<b>BOC + PegIFN + RBV</b>	<b>269</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pierwsza linia</b>	54	0	0	0	0
<b>Druga linia</b>	215	0	0	0	0
<b>TVR + PegIFN + RBV</b>	<b>379</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pierwsza linia</b>	80	0	0	0	0
<b>Druga linia</b>	299	0	0	0	0
<b>Razem</b>	<b>2 946</b>	<b>2 076</b>	<b>1 740</b>	<b>1 768</b>	<b>1 793</b>

W scenariuszu nowym leczonych będzie o 46 pacjentów więcej w 2016 roku, natomiast w kolejnych latach liczba leczonych pacjentów będzie niższa – od 812 pacjentów w 2017 roku do 1 265 pacjentów w 2020 roku (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – wyniki inkrementalne

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
<b>PegIFN + RBV</b>	0	0	0	0	0
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>DCV</b>	<b>1 511</b>	<b>2 076</b>	<b>1 740</b>	<b>1 768</b>	<b>1 793</b>
<b>Pierwsza linia</b>	1 167	1 616	1 616	1 616	1 616
<b>Druga linia</b>	298	397	61	88	113
<b>Przeciwwskazania do INF</b>	46	63	63	63	63

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>PegIFN + RBV</b>	<b>-930</b>	<b>-1 717</b>	<b>-1 717</b>	<b>-1 717</b>	<b>-1 717</b>
Pierwsza linia	-930	-1 717	-1 717	-1 717	-1 717
Druga linia	0	0	0	0	0
<b>BOC + PegIFN + RBV</b>	<b>-198</b>	<b>-438</b>	<b>-493</b>	<b>-507</b>	<b>-519</b>
Pierwsza linia	-88	-142	-142	-142	-142
Druga linia	-110	-296	-351	-365	-378
<b>TVR + PegIFN + RBV</b>	<b>-337</b>	<b>-734</b>	<b>-780</b>	<b>-801</b>	<b>-821</b>
Pierwsza linia	-149	-230	-230	-230	-230
Druga linia	-187	-504	-550	-571	-591
<b>Razem</b>	<b>46</b>	<b>-812</b>	<b>-1 250</b>	<b>-1 258</b>	<b>-1 265</b>

### 3.2. Scenariusz istniejący

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad wyniosą około 125,6 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około 151,4 mln zł w 2020 roku (Tabela 21).

Tabela 21.  
Prognozowane wydatki w scenariuszu istniejącym [mln zł]

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
<b>PegIFN + RBV</b>	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>Koszty leków</b>	<b>119,5</b>	<b>134,6</b>	<b>139,2</b>	<b>142,2</b>	<b>144,9</b>
DCV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
■	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>PegIFN + RBV</b>	49,8	52,8	53,8	54,4	55,0
<b>BOC</b>	26,3	29,6	31,4	32,3	33,1
<b>TVR</b>	43,5	52,2	54,0	55,5	56,8
<b>Koszty diagnostyki</b>	<b>6,1</b>	<b>6,4</b>	<b>6,4</b>	<b>6,5</b>	<b>6,5</b>
<b>Razem</b>	<b>125,6</b>	<b>140,9</b>	<b>145,6</b>	<b>148,7</b>	<b>151,4</b>



### 3.3. Scenariusz nowy

#### 3.3.1. Wariant z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych, przy uwzględnieniu zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego na terapię daklataswirem wyniosą około ██████████

Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty diagnostyki i monitorowania terapii, oraz w pierwszym roku analizy koszty innych schematów leczenia) w populacji docelowej wyniosą około ██████████

Tabela 22.  
Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant z RSS [mln zł]

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
PegIFN + RBV	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6
<b>Populacja docelowa</b>					
Koszty leków	██████	██████	██████	██████	██████
DCV	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
PegIFN + RBV	23,2	0,0	0,0	0,0	0,0
BOC	15,6	0,0	0,0	0,0	0,0
TVR	21,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Koszty diagnostyki	5,6	4,1	3,7	3,7	3,7
Razem	██████	██████	██████	██████	██████

#### 3.3.2. Wariant bez uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania daklataswiru w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych, przy braku uwzględnienia zapisów proponowanej umowy podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego na daklataswir wyniosą około 328,2 mln zł w roku 2016 i wzrosną do około 358,5 mln zł w roku 2020.

Całkowite wydatki płatnika publicznego (uwzględniające dodatkowo koszty diagnostyki i monitorowania terapii, oraz w pierwszym roku analizy koszty innych schematów leczenia) w populacji docelowej wyniosą ██████████ (Tabela 23).

Tabela 23.  
Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant bez RSS [mln zł]

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
PegIFN + RBV	18,6	18,6	18,6	18,6	18,6
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>Koszty leków</b>	■	■	■	■	■
DCV	328,2	418,8	347,9	353,4	358,5
■	■	■	■	■	■
PegIFN + RBV	23,2	0,0	0,0	0,0	0,0
BOC	15,6	0,0	0,0	0,0	0,0
TVR	21,7	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Koszty diagnostyki</b>	<b>5,6</b>	<b>4,1</b>	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>
<b>Razem</b>	■	■	■	■	■

### 3.4. Wydatki inkrementalne

#### 3.4.1. Wariant z uwzględnieniem RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z ■ w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około ■ w latach 2018-2020.

Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie około ■ (Tabela 24).

Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ ma uwzględnienie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016, stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

Tabela 24.  
Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant z RSS [mln zł]

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
PegIFN + RBV	0	0	0	0	0
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>Koszty leków</b>	■	■	■	■	■
DCV	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
PegIFN + RBV	-26,6	-52,8	-53,8	-54,4	-55,0
BOC	-10,7	-29,6	-31,4	-32,3	-33,1
TVR	-21,8	-52,2	-54,0	-55,5	-56,8
Koszty diagnostyki	-0,5	-2,3	-2,8	-2,8	-2,8
Razem					

### 3.4.2. Wariant bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 328,2 mln zł w roku 2016 oraz około 358,5 mln zł w roku 2020.

Prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej wyniesie [REDAKTOWANE] (Tabela 25).

Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ ma uwzględnienie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016, stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

Tabela 25.  
Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant bez RSS [mln zł]

Schemat	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Populacja pacjentów z F1 dotychczas nieleczonych</b>					
PegIFN + RBV	0	0	0	0	0
<b>Populacja docelowa</b>					
<b>Koszty leków</b>					
DCV	328,2	418,8	347,9	353,4	358,5
[REDAKTOWANE]					
PegIFN + RBV	-26,6	-52,8	-53,8	-54,4	-55,0
BOC	-10,7	-29,6	-31,4	-32,3	-33,1
TVR	-21,8	-52,2	-54,0	-55,5	-56,8
Koszty diagnostyki	-0,5	-2,3	-2,8	-2,8	-2,8
Razem					

### 3.5. Oszczędności długofalowe

#### 3.5.1. Oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby terapii w drugiej linii leczenia

Wyższa skuteczność terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] wiąże się ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii.

W scenariuszu istniejącym pacjenci po niepowodzeniu 1. linii terapii dwulekowej (PR48) kwalifikują się na leczenie terapią trójlekową (BPR, TPR) w ramach 2. linii. Skuteczność terapii określa się 24 tygodnie po jej zakończeniu (por. rozdz. 12.3.2). W konsekwencji, w scenariuszu istniejącym całkowity czas trwania leczenia pacjentów z niepowodzeniem terapii dwulekowej w 1. linii wynosi średnio od 105 do 113 tygodni (44 tygodnie terapii dwulekowej w 1. linii + 24 tygodnie oczekiwania na SVR + 36-44 tygodni terapii trójlekowej w 2. linii). Jednocześnie, w scenariuszu nowym czas trwania terapii opartej na daklataswirze pacjentów z populacji docelowej wynosi 24 tygodnie. Wobec tego koszty leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia w danym roku kalendarzowym w scenariuszu istniejącym będą ponoszone w dłuższym horyzoncie czasowym niż koszty leczenia tych samych pacjentów w scenariuszu nowym.

W konsekwencji, w scenariuszu istniejącym koszty leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w ostatnim roku horyzontu czasowego niniejszej analizy (2020 rok) będą ponoszone również w latach 2021-2022 w związku z koniecznością zastosowania u nich kolejnej linii leczenia.

#### Oszczędności w kolejnych latach po zakończeniu analizy (lata 2021-2022) związane z leczeniem pacjentów rozpoczynających terapię w roku 2020

W celu oszacowania kosztów leczenia pacjentów w ramach 2. linii w scenariuszu aktualnym oszacowano koszty pełnej terapii schematami trójlekowymi (Tabela 26) i założono, że będą one stosowane u wszystkich pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 po niepowodzeniu terapii dwulekowej w 1. linii (tj. pacjentów z polimorfizmem interleukiny 28B w wariancie CC lub CT). Pacjenci z polimorfizmem interleukiny 28B w wariancie TT, leczeni w 1. linii terapią trójlekową, nie będą leczeni w ramach 2. linii, podobnie jak pacjenci leczeni terapią opartą na DCV w scenariuszu nowym.

Tabela 26.  
Skuteczność i koszty pełnej terapii dla poszczególnych schematów leczenia WZW C

Schemat	SVR	Koszt pełnej terapii <sup>a</sup>
<b>1. linia leczenia</b>		
<b>PR48</b>	49,7%	34 277 zł
<b>BPR</b>	64,9%	122 011 zł
<b>TPR</b>	77,5%	135 427 zł
<b>DCV (z RSS)</b>	89,4%	[REDACTED]

Schemat	SVR	Koszt pełnej terapii <sup>a</sup>
<b>2. linia leczenia</b>		
BPR	65,3%	155 788 zł
TPR	69,1%	138 838 zł

a) przy założeniu średniego czasu trwania terapii przyjętego w analizie (por. rozdz. 12.3.1)

Liczba pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 i z genotypem TT rozpoczynających terapię w ostatnim roku uwzględnionym w analizie (2020) wynosi 954 chorych (por. Tabela 10). **Oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia w ramach 2. linii leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w ostatnim roku analizy, leczonych terapią opartą na DCV wyniosą 70,7 mln zł.**

**Tabela 27.**  
Oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby terapii w drugiej linii leczenia

Scenariusz	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów kwalifikujących się na 2. linię	Koszt terapii pacjentów z kwalifikujących się na 2. linię
Scenariusz istniejący	954	487 <sup>a</sup>	70,7 mln zł
Scenariusz nowy		0	0
<b>Oszczędności w scenariuszu nowym</b>			<b>70,7 mln zł</b>

a) przy założeniu SVR dla terapii dwulekowej równego 49% (por. rozdz. 12.4)

### Koszty pełnej terapii u pacjentów rozpoczynających terapię w jednym roku kalendarzowym

Zestawiając wzrost kosztów leczenia pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w ramach 1. linii w ciągu jednego roku kalendarzowego w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV z oszczędnościami związanymi ze zmniejszeniem liczby terapii w 2. linii leczenia, wzrost wydatków na leczenie jednego pacjenta w scenariuszu nowym wynosi 25,4 tys. zł (Tabela 29), przy uwzględnieniu RSS, natomiast sumaryczny wzrost wydatków na leczenie pacjentów rozpoczynających terapię ciągu jednego roku kalendarzowego wynosi 30,4 mln zł, przy uwzględnieniu RSS (Tabela 29).

**Tabela 28.**  
Średnie wydatki na pełne leczenie jednego pacjenta

Kategoria	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy
	Pacjenci z CC/CT	Pacjenci z TT	
Koszt terapii – 1. linia	34 277 zł	130 463 zł <sup>a</sup>	138 275 zł
Koszt terapii – 2. linia	145 109 zł	-	-
Odsetek pacjentów na 2. linii	51,1% <sup>c</sup>	-	-
Koszt pełnej terapii	108 407 zł	130 463 zł	138 275 zł
<b>Razem</b>	<b>112 890 zł <sup>b</sup></b>		<b>138 275 zł</b>

a) przy założeniu udziałów BPR 37% i TPR 63% (por. rozdz. 2.6);

b) średnia ważona udziałami pacjentów z CC/CT/TT wśród pacjentów rozpoczynających terapię w ciągu roku;

c) przy założeniu SVR dla terapii dwulekowej równego 49% (por. rozdz. 12.4)

**Tabela 29.**  
Sumaryczne wydatki na leczenie pacjentów z jednego roku kalendarzowego

Kategoria	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w pierwszej linii w ciągu roku <sup>a</sup>	1197	1197	0
Koszt pełnej terapii na pacjenta	112 890 zł	138 275 zł	25 385 zł
<b>Sumaryczne wydatki</b>	<b>135,2 mln zł</b>	<b>165,6 mln zł</b>	<b>30,4 mln zł</b>

a) bez uwzględnienia pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN

### 3.5.2. Oszczędności związane z leczeniem powikłań WZW C

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, zastosowanie terapii opartej na DCV w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie (SVR) [2]. Trwałe wyleczenie następuje u 99% pacjentów, u których zaobserwowano SVR.

Skuteczna eliminacja wirusa w dłuższym horyzoncie czasowym spowoduje obniżenie kosztów leczenia powikłań pWZW C tj. niewyrównanej marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. W takiej sytuacji zmniejszone jest również zapotrzebowanie na przeszczepy wątroby. Oszczędności te ujawnią się jednak prawdopodobnie dopiero w horyzoncie dłuższym niż horyzont przyjęty w niniejszej analizie, w związku z czym konserwatywnie, nie uwzględniono ich w przeprowadzonych prognozach.

W celu określenia szacunkowych kosztów związanych z leczeniem powikłań WZW C, wykorzystano dane z analizy ekonomicznej [17] dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych powikłań (Tabela 30) oraz kosztów związanych z ich leczeniem (Tabela 31).

**Tabela 30.**  
Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane z analizy ekonomicznej

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
Włóknienie wątroby w stadium F4 → niewyrównana marskość wątroby	0,0496
Włóknienie wątroby w stadium F4 → rak wątrobowokomórkowy	0,034
Niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,068
Niewyrównana marskość wątroby → przeszczep wątroby	0,0466
Rak wątrobowokomórkowy → przeszczep wątroby	0,0104

**Tabela 31.**  
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	NFZ	NFZ + pacjent
Włóknienie wątroby w stadium F0	SVR	360 zł
	Brak SVR	1 734 zł
Włóknienie wątroby w stadium F1	SVR	360 zł
	Brak SVR	1 734 zł

Stan		NFZ	NFZ + pacjent
Włóknienie wątroby w stadium F2	SVR	468 zł	816 zł
	Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł
Włóknienie wątroby w stadium F3	SVR	468 zł	816 zł
	Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł
Wyrównana marskość wątroby (F4)	SVR	1 666 zł	2 058 zł
	Brak SVR	3 294 zł	5 095 zł
Niewyrównana marskość wątroby		10 989 zł	15 157 zł
Rak wątrobowokomórkowy		38 249 zł	39 707 zł
Przeszczep wątroby		208 533 zł	208 533 zł
Po przeszczepie wątroby	Pierwszy rok	28 918 zł	31 240 zł
	Kolejne lata	19 336 zł	20 373 zł

Uwzględniając strukturę włóknienia wątroby przyjętą w niniejszej analizie, oszacowano średni koszt leczenia pacjenta związany ze stopniem włóknienia wątroby (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Średni koszt leczenia pacjenta związany ze stopniem włóknienia wątroby F0-F4?

Odpowiedź na leczenie	Średni koszt – perspektywa NFZ
SVR	629 zł
Brak SVR	2 296 zł

Na podstawie danych o prawdopodobieństwach wystąpienia powikłań określono strukturę występowania powikłań w kolejnych latach od zakończenia terapii (Tabela 33), przy czym założono, że pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, u których nie zostanie wykonany przeszczep wątroby w kolejnym roku po wystąpieniu raka umierają po pierwszym roku od diagnozy.

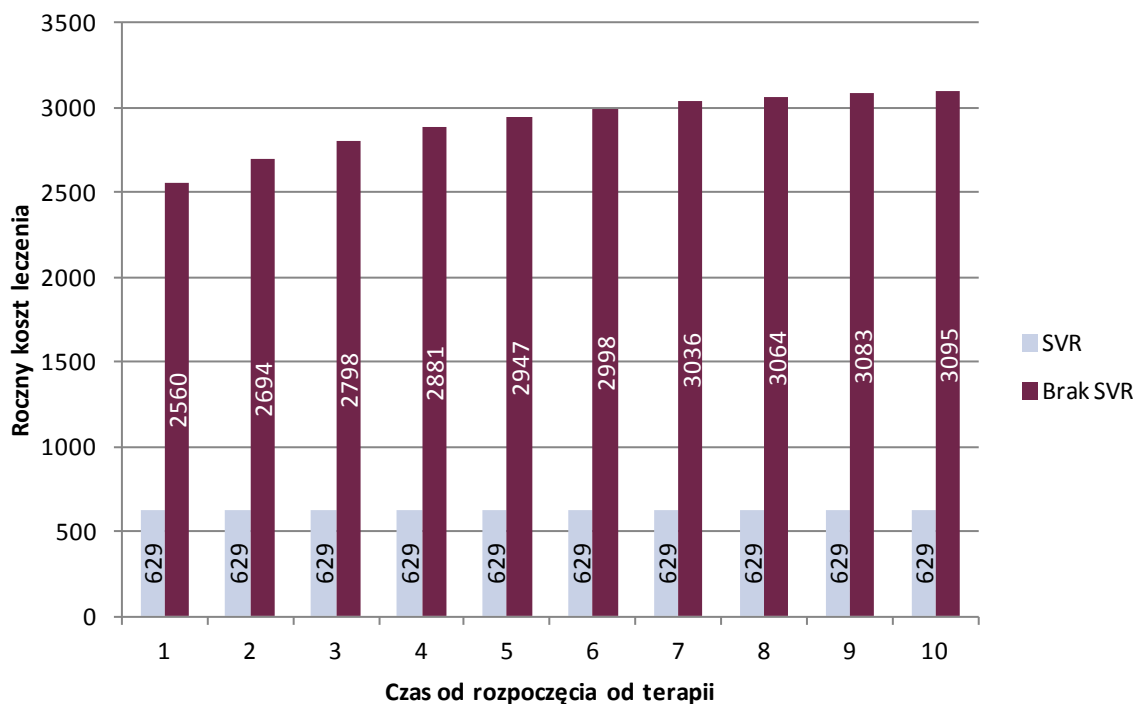
**Tabela 33.**  
Struktura występowania powikłań u pacjentów z WZW C

Stan	Czas od zakończenia terapii					
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok
Włóknienie wątroby w stadium F4	14,6%	13,4%	12,3%	11,3%	10,3%	9,5%
Niewyrównana marskość wątroby	0,8%	1,4%	1,9%	2,3%	2,6%	2,8%
Rak wątrobowokomórkowy	0,5%	0,6%	0,6%	0,5%	0,5%	0,5%
Przeszczep wątroby	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,4%	0,5%

Średnie koszty pacjenta niewyleczonego (brak SVR) oszacowane na podstawie struktury występowania i kosztów powikłań (Tabela 31, Tabela 33) oraz kosztów leczenia pacjenta związanych

ze stopniem włóknienia wątroby (Tabela 32) są wyższe o niemal 2000 zł w pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia. W ciągu 10 lat różnica ta się podwaja (Wykres 2).

**Wykres 2.**  
Roczne koszty związane z leczeniem powikłań WZW C (na jednego pacjenta)



Średnia różnica w liczbie niewyleczonych pacjentów spośród chorych, którzy rozpoczęli leczenie w jednym roku kalendarzowym między scenariuszem istniejącym i nowym wynosi **136 osób** (Tabela 34):

- w ciągu roku kalendarzowego leczenie w ramach 1. linii rozpoczyna 1197 pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 oraz, w scenariuszu nowym, 47 pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN (por. Tabela 10)
- w scenariuszu nowym SVR w 1. linii osiąga o 466 więcej pacjentów niż w scenariuszu istniejącym (uwzględniając również pacjentów niekwalifikujących się do leczenia IFN)
- w 2. linii SVR osiąga dodatkowo 330 pacjentów w scenariuszu istniejącym.

**Tabela 34.**  
Różnica w liczbie niewyleczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym

Kategoria	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię w roku kalendarzowym	1197	1244	47
Liczba pacjentów z SVR po 1. linii	644	1110	466
Liczba pacjentów z SVR po 2. linii	330	0	-330
Liczba pacjentów niewyleczonych	270	134	-136



Biorąc pod uwagę średnią różnicę w liczbie niewyleczonych pacjentów, dodatkowe oszczędności związane z leczeniem powikłań u wszystkich pacjentów leczonych od 2016 roku wynoszą ok. 0,3 mln zł w 2017 roku i rosną do ok. 3,1 mln zł po 10 latach (Tabela 35).

**Tabela 35.**

**Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach (oszczędności związane z większą liczbą wyleczonych pacjentów)**

Oszczędności w scenariuszu nowym [mln zł]									
2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
0,3	0,5	0,8	1,1	1,5	1,8	2,1	2,4	2,8	3,1

Dodatkowo, terapia oparta na DCV wiąże się z krótszym czasem leczenia niż stosowanie obecnie dostępnych opcji terapeutycznych. W konsekwencji, pacjenci leczeni DCV (leczenie trwa 24 tygodnie) zostają wyleczeni średnio o ok. 0,5-1,5 roku szybciej niż pacjenci leczeni terapią dwulekową opartą na PegIFN $\alpha$  (leczenie trwa 48 tygodni) lub dwiema liniami terapii (leczeni 48 tygodni 1. linią, następnie oczekujący na SVR 24 tygodnie i leczeni 48 tygodni 2. linią). W związku z tym, w scenariuszu istniejącym, pacjenci z WZW C mają podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań przez około 0,5-1,5 roku dłużej niż pacjenci leczeni w scenariuszu nowym.

Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach została wyznaczona w ramach niniejszej analizy (Tabela 36, por. rozdz. 3.1). Różnica w liczbie pacjentów w pierwszym roku wynika jedynie z większej liczby pacjentów leczonych w scenariuszu nowym (pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN). W kolejnych latach, niższa liczba pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym wynika z krótszego czasu terapii opartej na DCV. Należy zaznaczyć, że oszacowane liczby pacjentów dotyczą wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali leczenie w danym roku kalendarzowym, niezależnie od czasu trwania tego leczenia. Ze względu na możliwość leczenia w ramach 1. linii, a następnie podjęcia terapii w ramach kolejnej linii w tym samym roku kalendarzowym, część pacjentów w scenariuszu istniejącym jest liczona podwójnie w danym roku kalendarzowym. Stąd różnica w liczbie pacjentów między scenariuszami jest zawyżona i w konsekwencji również oszczędności związane z krótszym czasem leczenia w ramach terapii opartej na DCV są zawyżone.

Oszacowane oszczędności związane z krótszym czasem leczenia w scenariuszu nowym wynoszą 1,6 mln zł w 2017 roku i w kolejnych latach stabilizują się na poziomie ok. 2,4 mln zł (Tabela 37).

**Tabela 36.**

**Liczba leczonych pacjentów z WZW C w kolejnych latach**

	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Scenariusz istniejący</b>	2 900	2 888	2 990	3 025	3 058
<b>Scenariusz nowy</b>	2 946	2 076	1 740	1 768	1 793
<b>Wyniki inkrementalne</b>	46	-812	-1 250	-1 258	-1 265

**Tabela 37.**  
Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach (oszczędności związane z krótszym czasem leczenia w scenariuszu nowym)

	2016	2017	2018	2019	2020 i kolejne lata <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów – wyniki inkrementalne</b>	46	-812	-1 250	-1 258	-1 265
<b>Oszczędności w scenariuszu nowym</b>	-	1,6 mln zł	2,4 mln zł	2,4 mln zł	2,4 mln zł

a) wyniki z lat 2018-2020 wskazują, że różnica w liczbie leczonych pacjentów stabilizuje się

Podsumowując oszczędności związane z leczeniem powikłań wyniosą ok. 1,8 mln zł i wzrosną do 5,6 mln zł w 2026 roku (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach

	2017	2018	2019	2020	2021-2026
<b>Oszczędności związane z większą liczbą wyleczonych pacjentów</b>	0,3 mln zł	0,5 mln zł	0,8 mln zł	1,1 mln zł	1,5-3,1 mln zł rocznie
<b>Oszczędności związane z krótszym czasem leczenia w scenariuszu nowym</b>	1,6 mln zł	2,4 mln zł	2,4 mln zł	2,4 mln zł	2,4 mln zł rocznie
<b>Razem</b>	1,8 mln zł	3,0 mln zł	3,3 mln zł	3,6 mln zł	3,9-5,6 mln zł rocznie

### 3.5.3. Oszczędności związane z kosztami pośrednimi

Obok kosztów bezpośrednich medycznych leczenia WZW C drugim aspektem dotyczącym kosztów są koszty pośrednie, związane z utraconą produktywnością spowodowaną prezenteizmem, absenteizmem krótkotrwałym oraz długotrwałym (renty, zgony). Oszacowania kosztów pośrednich związanych z WZW C dokonano w raporcie systemowym dotyczącym WZW typu C [1]. Dane dotyczące kosztów prezenteizmu oraz absenteizmu krótkotrwałego uzyskano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród pacjentów z WZW C. Oszacowana średnia wartość utraconej produktywności u pacjenta z WZW C wyniosła ok. 41,4 tys. zł (Tabela 39), co w przypadku różnicy w liczbie wyleczonych pacjentów między scenariuszem istniejącym i nowym (136 chorych rocznie) (por. rozdz. 3.5.2), przekłada się na oszczędności wynikające z zastosowania bardziej skutecznej terapii opartej na DCV na poziomie 5,6 mln zł w pierwszym roku analizy do 56,3 mln zł po 10 latach.

**Tabela 39.**  
Koszt utraconej produktywności u pacjenta z WZW C

Kategoria	Wielkość	Roczny koszt
<b>Absenteizm</b>	3,3% czasu pracy opuszczone	2,3 tys. zł
<b>Prezenteizm</b>	59,9% czasu pracy – obniżona efektywność	39,2 tys. zł
<b>Razem</b>		<b>41,4 tys. zł</b>

## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii opartej na daklataswirze wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Daklataswir i ██████████ podawane są w tabletkach i ich podanie nie implikuje konieczności realizacji dodatkowych wizyt lekarskich.

Dane o efektywności wnioskowanej terapii wskazują, że jej zastosowanie skutkować będzie krótszym czasem leczenia chorych (24 tygodnie), co pozwoli na zmniejszenie liczby świadczeń związanych z terapią pacjentów z pWZW C. Większe szanse na uzyskania przez pacjentów stosujących terapię opartą na DCV trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) sprawia, że zastosowanie tej terapii powinno mieć korzystny wpływ na zapotrzebowanie na liczbę świadczeń zdrowotnych w kolejnych latach (brak konieczności wprowadzania kolejnej linii terapii, mniejsze ryzyko odległych powikłań wątrobowych).

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii opartej na daklataswirze zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie daklataswiru w populacji pacjentów z WZW C.

**Tabela 40.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu daklataswiru ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty i efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Wyniki analizy ekonomicznej, przy uwzględnieniu proponowanego RSS wskazują na opłacalność terapii opartej na daklataswirze w każdej z analizowanych podgrup pacjentów. Szczególne korzyści kliniczne terapia oparta na daklataswirze przynosić będzie w populacji pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii interferonem.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Ze względu na relatywnie niską skuteczność terapii interferonami $\alpha$ w przypadku pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 wirusa HCV, refundacja daklataswiru będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości eliminacji wirusa przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji są ograniczone lub się wyczerpały.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	Ze względu na brak alternatywnych schematów terapii w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN, refundacja daklataswiru będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których aktualnie nie ma możliwości leczenia.
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do innych technologii stosowanych w hepatologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia działań niepożądanych, które jest niższe w porównaniu z opcjonalnymi schematami postępowania.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Odsetek pacjentów leczonych</b>	Wariant A0	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 28%	-
	Wariant A1	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 31,0%	Górny kraniec przedziału ufności
	Wariant A2	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – 24,8%	Dolny kraniec przedziału ufności
<b>Trend sprzedaży w latach PegIFN<math>\alpha</math> 2016-2012</b>	Wariant B0	Stały	-
	Wariant B1	Liniiowy dla PegIFN $\alpha$ Logarytmiczny dla PegIFN $\alpha$ 2a	Alternatywny wariant przy założeniu wzrostu sprzedaży całkowitej PegIFN $\alpha$ i dalszego spadku sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2a
<b>Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami</b>	Wariant C0	Odsetek 3,8%	-
	Wariant C1	Odsetek 17,3%	Alternatywne źródło danych
<b>Struktura poziomu włóknienia wątroby</b>	Wariant D0	Dane z Kaczor 2012	-
	Wariant D1	Na podstawie badań Juszczyk 20014, Juszczyk 2005 i Kołakowska 2008	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
<b>Koszty leków</b>	Wariant E0	Koszty komparatorów zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ	-
	Wariant E1	Koszty komparatorów zgodne z aktualnym komunikatem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań	Rzeczywiste ceny leków stosowanych w programie lekowym mogą się różnić od tych podawanych w Obwieszczeniu MZ

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## 5.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 42.  
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości (z uwzględnieniem RSS)

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■
Wariant E1	Wydatki na terapię DCV	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■

Tabela 43.  
Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości (bez uwzględnienia RSS)

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach				
		2016	2017	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię DCV	328,2	418,8	347,9	353,4	358,5
	Wydatki całkowite	307,9	332,0	247,5	250,7	253,7
Wariant A1	Wydatki na terapię DCV	312,1	398,2	330,8	336,1	340,9
	Wydatki całkowite	292,8	315,8	235,4	238,5	241,3
Wariant A2	Wydatki na terapię DCV	344,5	439,6	365,2	371,0	376,3
	Wydatki całkowite	323,2	348,5	259,8	263,2	266,3
Wariant B1	Wydatki na terapię DCV	324,6	413,1	341,2	345,5	349,4
	Wydatki całkowite	304,1	326,4	241,3	243,4	245,3
Wariant C1	Wydatki na terapię DCV	372,8	474,0	403,1	408,6	413,7
	Wydatki całkowite	358,1	394,2	309,7	312,9	315,8
Wariant D1	Wydatki na terapię DCV	291,4	315,0	235,6	239,1	242,4
	Wydatki całkowite	310,7	397,4	331,3	337,5	343,1
Wariant E1	Wydatki na terapię DCV	328,2	418,8	347,9	353,4	358,5
	Wydatki całkowite	313,6	344,9	260,8	264,3	267,5

### 5.3. Podsumowanie

Wydatki inkrementalne w analizowanych scenariuszach są zbliżone do wydatków inkrementalnych w analizie podstawowej.

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka najwyższe wydatki inkrementalne występują przy wariancie E1 analizy wrażliwości (**wariant maksymalny**), tj. przy przyjęciu kosztów komparatorów zgodne z aktualnym komunikatem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań. Wydatki te wynoszą [REDACTED] i są wyższe o [REDACTED] w kolejnych latach w porównaniu z analizą podstawową. Najniższe wydatki inkrementalne występują przy wariancie A2 (**wariant minimalny**) analizy wrażliwości, tj. przy założeniu dolnego krańca przedziału ufności dla odsetka pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wydatki te wynoszą [REDACTED] i w porównaniu z analizą podstawową są wyższe o [REDACTED] w latach 2016-2017 i niższe o [REDACTED] w latach 2018-2020.

W przypadku braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka najwyższe wydatki inkrementalne występują przy wariancie C1 (**wariant maksymalny**) analizy wrażliwości, tj. przy przyjęciu wyższego poziomu odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami. Wydatki te wynoszą 358,1-315,8 mln zł i są wyższe o 16-24% w kolejnych latach w porównaniu z analizą podstawową. Najniższe wydatki inkrementalne występują przy wariancie A1 (**wariant minimalny**) analizy wrażliwości, tj. przy założeniu górnego krańca przedziału ufności dla odsetka pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wydatki te wynoszą 292,8-241,3 mln zł i są niższe o 5% w kolejnych latach w porównaniu z analizą podstawową.

## 6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, przy czym ze względu na sposób finansowania leczenia (programy lekowe) perspektywy te są tożsame, więc przedstawiono wyniki jedynie dla perspektywy NFZ.

W analizie uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, poczynając od 1 stycznia 2016 roku. Taka długość horyzontu pozwala na uchwycenie osiągnięcia stanu równowagi w zakresie wielkości sprzedaży analizowanych terapii. W pierwszych latach obowiązywania nowego programu leczenia, część pacjentów nadal będzie stosowała dotychczasowe schematy leczenia (w szczególności pacjenci kontynuujący rozpoczętą już terapię). Dodatkowo w pierwszych latach analizy wysoka liczba pacjentów będzie się kwalifikować do drugiej linii leczenia (pacjenci leczeni w pierwszej linii mniej skutecznymi schematami przed wprowadzeniem nowego programu lekowego). W związku z powyższym w analizie wybrano horyzont 5-letni ze względu na to, iż stan równowagi ustala się w takim właśnie okresie.

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest daklataswir (Daklinza®) stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty -HCV. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie założono, że terapia oparta na daklataswirze będzie finansowana w ramach programu lekowego.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym zakłada się utrzymanie obecnego statusu dostępności terapii, tj. brak refundacji terapii opartej na daklataswirze, oraz nowy, w którym terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym jest finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej zgodnej z proponowanym programem lekowym.



Populację docelową analizy określono na podstawie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2.

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopniem włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby  $\geq$ F2, a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Analizowana populacja obejmuje trzy podgrupy pacjentów:

- pacjentów uprzednio nieleczonych,
- pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną,
- pacjentów z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do terapii interferonem.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań peginterferonu alfa. Dane te skompilowano z informacjami o przeciętnej długości kursów terapii, wyznaczonymi na podstawie badań klinicznych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego w analizie efektywności klinicznej. W wyniku przeprowadzonych obliczeń uzyskano liczbę pacjentów z WZW C leczonych przeciwwirusowo oraz liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach, w szczególności liczbę pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b.

W kolejnym kroku przeprowadzono symulację ścieżki leczenia pacjentów, uwzględniając aktualnie obowiązujące warunki programu lekowego (dostępność terapii dwulekowej oraz trójlekowych z BOC/TVR) oraz projektu programu lekowego (dostępność dodatkowo schematu opartego na daklataswirze), a także skuteczność terapii poszczególnymi lekami. Wyniki przeprowadzonych symulacji pozwoliły na oszacowanie, w jakim stopniu zmniejszy się zapotrzebowanie na terapie stosowane w drugiej i kolejnych liniach po wprowadzeniu bardziej skutecznego schematu leczenia opartego na daklataswirze w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. W obu rozważanych w analizie scenariuszach przyjęto że pacjenci z populacji docelowej leczeni będą najbardziej skutecznymi schematami terapeutycznymi, które są dostępne zgodnie z obowiązującym programem lekowym dla przewlekłego WZW C i projektem programu dla daklataswiru.

W analizie uwzględniono koszty leków (daklataswir, ██████████ boceprewir, telaprewir, peginterferony alfa, rybawiryna) oraz koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Analizę przeprowadzono przy założeniu uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez tego instrumentu.

Można oczekiwać iż, wyższa skuteczność terapii opartej na daklataswirze oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia wiązać się będzie z oszczędnościami związanymi z leczeniem działań niepożądanych. Szacunkowe całkowite oszczędności w populacji docelowej związane z lepszym profilem bezpieczeństwa dla terapii opartej na DCV wynoszą ok. 329-722 tys. zł rocznie. Finalnie w analizie koszty te nie zostały uwzględnione ze względu na fakt, iż są one stosunkowo niskie w porównaniu z kosztami terapii przeciwwirusowej i miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.

Koszty związane z leczeniem powikłań WZW C jak i koszty pośrednie ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszym opracowaniu. Różnice wynikać będą ze znacząco większej liczby wyleczonych pacjentów (ok. 136 pacjentów spośród osób rozpoczynających terapię w jednym roku kalendarzowym) i w konsekwencji zmniejszenia liczby ciężkich powikłań wątrobowych (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) przy zastosowaniu terapii opartej na daklataswirze w porównaniu do aktualnie dostępnych interwencji stosowanych w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C z genotypem 1b. Pominięcie tych kosztów stanowi zatem podejście konserwatywne. Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie systemowym dotyczącym WZW C w Polsce [1] koszty pośrednie związane z utratą produktywności u pacjenta z WZW C wyniosły średnio ok. 41,4 tys. złotych, co przy uwzględnieniu różnicy wyleczonych pacjentów między scenariuszem istniejącym i nowym, przekłada się na oszczędności wynikające z zastosowania bardziej skutecznej terapii opartej na DCV na poziomie 5,6 mln zł w pierwszym roku analizy do 56,3 mln zł po 10 latach.

## **Wyniki**

### ***Populacja***

Prognozowana liczba leczonych pacjentów w populacji docelowej przy założeniu utrzymania obecnego statusu refundacyjnego daklataswiru wynosi 2 900 osób w 2016 roku i rośnie do 3 058 osób w 2020 roku.

Prognozowana liczba leczonych pacjentów w populacji docelowej przy założeniu finansowania terapii opartej na daklataswirze przez płatnika publicznego wynosi 2 946 osób w 2016 roku i maleje do 1 740 w 2018 roku a następnie nieznacznie rośnie do 1 793 pacjentów w 2020 roku. Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ mają pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016 rokiem (rozdz. 2.5.2), stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy. Prognozowana liczba pacjentów stosujących terapię opartą na DCV wynosi 1 511 pacjentów w 2016 roku i rośnie do 1 793 osób w 2020 roku.

### **Scenariusz istniejący**

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego schematów stosowanych w terapii WZW C, całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wynoszą 125,6 mln zł w 2016 roku i wzrastają do 151,4 mln zł w 2020 roku.

### **Scenariusz nowy**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych, całkowite wydatki płatnika publicznego, przy uwzględnieniu RSS, w populacji docelowej wynoszą ██████████ ██████████, w tym wydatki na terapię opartą na daklataswirze wynoszą ██████████ ██████████

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, całkowite wydatki płatnika publicznego wynoszą ██████████ ██████████ w tym wydatki na terapię opartą na daklataswirze wynoszą 328,2 mln zł w 2016 roku i rosną do 358,5 mln zł w 2020 roku.

### **Wydatki inkrementalne**

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych, przy uwzględnieniu RSS, wyniesie około ██████████ ██████████

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie ██████████ ██████████

Na wyniki analizy w pierwszych dwóch latach bezpośredni wpływ ma uwzględnienie pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 2016, stabilizacja następuje począwszy od trzeciego roku analizy.

### **Długookresowe oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby reterapii**

W związku z wyższą skutecznością terapii opartej na DCV w skojarzeniu z ██████████ zastosowanie tej terapii wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami, które ujawnią się w horyzoncie czasowym wykraczającym poza horyzont niniejszej analizy. Związane są one ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii oraz z mniejszą liczbą powikłań WZW C tj. niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy.

Część pacjentów rozpoczynających terapię w 2020 roku w scenariuszu istniejącym wymagać będzie leczenia w ramach 2. linii w kolejnych latach, czego nie uwzględniono w wydatkach oszacowanych w niniejszej analizie z uwagi na zakończenie horyzontu czasowego. W scenariuszu nowym pacjenci ci zakończą terapię po 1. linii, zatem nie będą wymagać dodatkowych nakładów finansowych w kolejnych latach. Oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia w ramach 2. linii pacjentów rozpoczynających terapię w ostatnim roku analizy, leczonych terapią opartą na DCV, wyniosą 70,7 mln zł.

Wyższa skuteczność terapii opartej na DCV w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami oraz krótszy czas potrzebny do wyleczenia w przypadku stosowania tej terapii wiązać się będą z mniejszą liczbą chorych, u których możliwe będzie wystąpienie powikłań w związku z postępującą chorobą. Oszczędności związane z koniecznością leczenia mniejszej liczby powikłań WZW C w przypadku skutecznego leczenia choroby terapią opartą na DCV wynoszą ok. 1,8 mln zł w pierwszym roku analizy i rosną do ok. 5,6 mln zł po 10 latach (szczegóły w rozdz. 3.5.2).

## Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji odnośnie refundacji terapii opartej na daklatswirze w skojarzeniu z ██████████ ze środków publicznych zgodnie z proponowanym kształtem programu lekowego i przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego – o ████████ w pierwszym roku refundacji, ████████ w drugim roku refundacji oraz ok. ████████ w kolejnych latach, w których ustala się stan równowagi.

Równocześnie refundacja terapii opartej na daklatswirze w pierwszej linii spowoduje zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie kolejnych linii, co spowoduje spadek ogólnej liczby leczonych w programie lekowym o ok. 40% oraz zwiększy liczbę pacjentów wyleczonych, którzy nie będą generować dodatkowych kosztów w systemie opieki zdrowotnej.

Podsumowując, aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłego WZW C w Polsce wydaje się być niewystarczająca, w związku z czym konieczne staje się zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii. Potrzeba ta wydaje się być szczególnie istotna w przypadku pacjentów z rozważanej populacji docelowej. Oceniana terapia daklatswirem w skojarzeniu z ██████████ w populacji chorych z HCV GT1b jest terapią skuteczniejszą od aktualnie dostępnych schematów leczenia, charakteryzującą się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy finansowej w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ocenianej terapii. Wydaje się jednak, że wydatki tego są rekompensowane korzyściami polegającymi na istotnym zmniejszeniu liczby pacjentów, u których konieczne jest podejmowanie terapii przeciwwirusowej. Ponadto zastosowanie ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zarażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

## 7. OGRANICZENIA

- Populacja spełniająca warunki kwalifikacji do programu leczenia WZW C oszacowana została na podstawie danych dotyczących zużycia leków na WZW C w latach 2008-2014. Zależności opisujące epidemiologię WZW C i przebieg choroby wskazują, że oczekiwana liczba pacjentów spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w ramach programu terapii WZW C może być w najbliższym okresie zbliżona do liczby pacjentów, którzy spełnili te warunki w latach 2008-2014 (stabilna wykrywalność HCV, stosunkowo powolny przebieg choroby). Nie można jednak wykluczyć, że wskaźniki kwalifikacji do leczenia będą inne niż w tym okresie, w szczególności jeżeli wprowadzone zostaną odpowiednie programy przesiewowe mające na celu zidentyfikowanie osób zakażonych HCV.
- Liczba średniej długości terapii PegIFN $\alpha$ 2a oszacowana została na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla przewlekłego WZW C oraz WZW B. Udział sprzedaży w WZW C określono na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012 za lata 2006-2011. Wiarygodność tych oszacowań jest ograniczona ze względu na różnice w trendach zużycia PegIFN $\alpha$  w kolejnych latach. Brak jest innych danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie tego parametru.
- Ze względu na konstrukcję obowiązującego programu lekowego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi alfa oraz naturalnym alfa. Udział tych terapii we wszystkich stosowanych schematach w WZW C jest marginalny – odsetek pacjentów leczonych w 2011 roku interferonami rekombinowanymi alfa i naturalnym alfa wynosił maksymalnie 9% (uwzględnia także program dla WZW B).
- Nie analizowano oddzielnie sprzedaży terapii trójlekowych (na podstawie danych dla boceprewiru i telaprewiru). Przeprowadzona prognoza dla PegIFN $\alpha$  uwzględnia wzrost sprzedaży w 2013 roku, będący pochodną wprowadzeniem do programu lekowego terapii trójlekowych.
- Odsetek pacjentów uprzednio leczonych interferonami alfa określony został na podstawie danych z lat 2006-2011. W ciągu kilku lat realizacji programu lekowego/terapeutycznego programu zdrowotnego, odsetek ten mógł ulec zmianie (zarówno wzrosnąć jak i zmaleć). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika.
- Założono, że pacjenci, u których zdiagnozowano WZW C z włóknieniem wątroby stopnia F1 rozpoczynają terapię PegIFN $\alpha$ . W rzeczywistości część pacjentów może oczekiwać na progresję włóknienia w celu możliwości kwalifikacji do leczenia bardziej skutecznym schematem.
- Oszacowanie odsetka pacjentów niekwalifikujących się do terapii IFN przeprowadzono na podstawie badań zagranicznych, ze względu na brak polskich danych dotyczących tego parametru. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających terapię w ramach I linii leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględniono zatem chorych, którzy zostali zdiagnozowani we

wcześniejszych latach jednak nie podjęli leczenia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. Na podstawie opublikowanych danych brak jest możliwości jednoznacznego określenia liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu pegylowanego, zatem odsetki mogą być zawyżone. Z drugiej strony do terapii opartej na DCV kwalifikowani są również pacjenci z nietolerancją do stosowania interferonu pegylowanego. W odnalezionych badaniach nie raportowano takich danych, w konsekwencji przyjęty odsetek może być zaniżony.

- Czas trwania poszczególnymi schematami leczenia określono na podstawie danych dotyczących wcześniejszej odpowiedzi i przerywania terapii wykorzystanych w analizie ekonomicznej [17]. Brak jest bardziej wiarygodnych danych pozwalających na określenie średniego czasu leczenia w warunkach polskich.
- Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów powikłań WZW C. Szacowany udział oszczędności związanych z leczeniem działań niepożądanych w wydatkach inkrementalnych to ok. 4%. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią opartą na daklataswirze, a pozostałymi schematami ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

## 8. DYSKUSJA

Celem analizy było oszacowanie wydatków związanych z finansowaniem daklataswiru w leczeniu WZW C zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1b, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2. Zgodnie z kryteriami programu lekowego terapia oparta na DCV zastosowana może być u pacjentów dotychczas nieleczonych, u pacjentów nieskutecznie leczonych schematem dwulekowym oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonów.

Zgodnie z szacunkami, obecnie w Polsce jest ok. 230 tys. chorych z WZW C kwalifikujących się do terapii peginterferonami alfa. Ze względu na bezobjawowy charakter zakażenia większość chorych nie jest świadoma choroby. Aktualnie w ramach obowiązującego w Polsce programu lekowego leczonych jest rocznie ponad 7 tys. pacjentów. Zdiagnozowanie wszystkich chorych wymagałoby zastosowania badań przesiewowych, bez nich nie ma podstaw przewidywać znaczącego wzrostu liczby leczonych pacjentów w najbliższych latach.

Populację docelową stanowią pacjenci zakażeni wirusem o genotypie 1b, stanowiący ok. 85% wszystkich chorych (87% pacjentów zakażonych jest wirusem o genotypie 1, z czego 97,5% ma genotyp 1b). Dane epidemiologiczne wskazują, że odsetek pacjentów z genotypem 1 systematycznie rośnie w ostatnich 10 latach, co jest prawdopodobnie spowodowane niską skutecznością terapii stosowanych obecnie w leczeniu zakażenia wirusa o genotypie 1. Do niedawna standardem leczenia była terapia dwulekowa oparta na peginterferonie alfa i rybawirynie, której skuteczność w leczeniu zakażeń o genotypie 1 wynosi ok. 50%. Od 2013 roku w ramach programu lekowego w leczeniu zakażeń o genotypie 1 finansowane są terapie trójlekowe z boceprewirem i telaprewirem dodanym do peginterferonu alfa i rybawiryny. Schematy trójlekowe zastosowane mogą być jedynie u pacjentów nieskutecznie leczonych terapią dwulekową oraz u pacjentów dotychczas nieleczonych z polimorfizmem IL-28B TT stanowiących jedynie 18% wszystkich zakażonych pacjentów. Skuteczność terapii trójlekowych wynosi ok. 65-78%. Refundacja terapii opartej na DCV w pierwszej linii leczenia znacząco poprawi dostęp do leczenia.

Pacjenci, z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu ze względu na działania niepożądane, nie mają obecnie dostępu do żadnej terapii. Zgodnie z odnalezionymi badaniami grupa ta stanowi niemal 4% wszystkich pacjentów z pWZW C. W związku z powyższym istnieje silna potrzeba wdrożenia terapii opartej na DCV umożliwiającej takim pacjentom podjęcie skutecznego leczenia.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono przy założeniu, że pacjenci leczeni będą najskuteczniejszym dostępnym schematem, w szczególności, w przypadku finansowania terapii opartej na DCV, terapia ta stosowana będzie u wszystkich pacjentów z populacji docelowej. W

rzeczywistości możliwe jest, że część pacjentów, głównie ze względu na przeciwwskazania, stosować będzie nadal mniej skuteczne terapie, jednak odsetek takich pacjentów wydaje się być niski. Ponadto, założono, że pacjenci, u których zdiagnozowano WZW C z włóknieniem wątroby stopnia F1 rozpoczynają leczenie schematem dwulekowym opartym na peginterferonie alfa. W rzeczywistości część pacjentów może oczekiwać na progresję włóknienia i możliwość podjęcia leczenia bardziej skutecznym schematem. Niemniej jednak wydaje się, że odsetek takich pacjentów będzie niski, ponadto czas oczekiwania na progresję włóknienia wątroby u części takich pacjentów będzie wykraczał ponad horyzont niniejszej analizy.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe peginterferonów alfa, stosowanych obecnie u niemal wszystkich leczonych pacjentów. W prognozie uwzględniono dane za lata 2008-2014. W okresie tym sprzedaż peginterferonów alfa utrzymywała się na względnie stałym poziomie, niewielki wzrost sprzedaży zaobserwowano w 2013 roku, przy czym wynika on prawdopodobnie z rozpoczęcia finansowania terapii trójlekowych i zwiększenia w ten sposób dostępności leczenia. Brak jest podstaw, aby przypuszczać, że w najbliższych latach nastąpi wzrost wykrywalności zakażeń HCV, stąd przyjęto, że wzrost liczby leczonych pacjentów w kolejnych latach będzie wynikać jedynie z włączenia do programu lekowego pacjentów niekwalifikujących się do leczenia interferonami.

Liczba pacjentów leczonych w ramach 2. linii leczenia w kolejnych latach oszacowana została na podstawie liczby pacjentów leczonych w 1. linii oraz danych dotyczących skuteczności terapii. Takie podejście pozwala uchwycić korzyści wynikające z finansowania bardziej skutecznej terapii zamiast dotychczas stosowanych. Założono, że pacjenci po niepowodzeniu 1. linii od razu rozpoczynają leczenie w ramach 2. linii leczenia. W rzeczywistości, przerwa między kolejnymi liniami może być dłuższa ze względu na kolejki do świadczeń. Ponadto, w analizie przyjęto, że pacjenci z włóknieniem wątroby stopnia F1 nieskutecznie leczeni w ramach 1. linii, zostaną zakwalifikowani do terapii 2. linii natychmiast po progresji włóknienia. W praktyce ze względu na bezobjawowy przebieg choroby, moment progresji włóknienia nastąpi najprawdopodobniej wcześniej niż kwalifikacja do kolejnej linii leczenia. W konsekwencji, uczynione założenia mogą powodować zawyżenie liczby leczonych pacjentów. Są zatem założeniami konserwatywnymi.

Wydatki na leki stosowane w terapii WZW C w populacji docelowej w okresie od stycznia do listopada 2014 wyniosły ok. 133 mln zł. Prognozowane wydatki na leki przy założeniu utrzymania obecnego statusu refundacyjnego w leczeniu WZW C wynoszą od 126 mln zł w 2016 roku do 151 mln zł w 2020 roku. Wydatki w 2016 roku wydają się zaniżone w stosunku do wydatków za 2014 rok. Niższe wydatki wynikają ze sposobu modelowania liczby pacjentów – w analizie nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w 1. linii przed 2015 rokiem, a skończyli w 2015 roku. Część z tych pacjentów (nieskutecznie leczeni w 1. linii) mogłaby rozpocząć w 2015 roku 2. linię terapii i kontynuować ją w 2016 roku. Stąd wynika, że rzeczywiste koszty leczenia w 2016 roku będą wyższe. Niemniej jednak, ze względu na prognozowane rozpoczęcie finansowania terapii opartej na DCV od początku 2016 roku, te nieuwzględnione wydatki będą identyczne w scenariuszu istniejącym i nowym, zatem nie



będą miały wpływu na wyniki inkrementalne. Biorąc pod uwagę założenie liczby kwalifikowanych pacjentów do programu lekowego utrzymującej się na poziomie z 2014 roku, o spójności uzyskanych oszacowań i aktualnych wydatków świadczą wydatki prognozowane dla scenariusza istniejącego w latach 2017-2020.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego stopień uszkodzenia wątroby oceniany będzie podczas kwalifikacji do programu lekowego przy pomocy nieinwazyjnych metod o potwierdzonej naukowo wiarygodności (elastografia, metody biochemiczne). Zgodnie z obowiązującym programem lekowym u pacjentów z genotypem 1 stopień włóknienia wątroby oceniany jest za pomocą biopsji. Możliwość odstąpienia od biopsji istnieje jedynie w ściśle określonych przypadkach po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego. Badanie elastograficzne jest bezbolesne i nie wiąże się z ryzykiem powikłań u pacjentów. Zastąpienie biopsji elastografią wiązać się będzie z poprawą jakości życia i zmniejszeniem stresu u leczonych pacjentów. Dodatkowo, jest to badanie kilkukrotnie tańsze niż biopsja.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków i koszty monitorowania terapii, natomiast nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów powikłań WZW C oraz kosztów pośrednich. Oszacowany wzrost wydatków płatnika publicznego na leki i monitorowanie terapii w związku z finansowaniem terapii opartej na DCV wynoszą w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka od [REDACTED]. Biorąc pod uwagę korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz wyższą skuteczność terapii opartej na DCV, terapia ta wiązać się będzie z oszczędnościami w tym zakresie.


Terapia oparta na DCV pozwala na kilkukrotne zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych, co przekłada się na lepszy stan zdrowia pacjentów oraz oszczędności płatnika. Oszczędności związane z leczeniem działań niepożądanych stanowią będą maksymalnie ok. 4% całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w niniejszej analizie.

Wyższa skuteczność leczenia terapią opartą na DCV wiązać się będzie ze zmniejszeniem liczby powikłań WZW C takich jak niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. Znaczące oszczędności z tym związane ujawnią się w dłuższym horyzoncie czasowym. Dodatkowa analiza wskazuje, że oszczędności w 2017 roku wynoszą ok. 1,8 mln zł i rosną po 10 latach do ok. 5,6 mln zł.

Wyższa skuteczność terapii opartej na DCV wiąże się również ze zmniejszeniem liczby pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii. Oszczędności związane z brakiem konieczności leczenia w ramach 2. linii leczenia pacjentów rozpoczynających terapię w ostatnim roku analizy, leczonych terapią opartą na DCV, wyniosą 70,7 mln zł.

Zestawiając wyniki analizy podstawowej z wynikami dodatkowych analiz należy mieć na uwadze, że metodyka poszczególnych oszacowań różni się między sobą, zatem brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania sumarycznego wzrostu lub spadku wydatków związanego z finansowaniem terapii opartej na DCV.

Dzięki terapii opartej na daklataswirze WZW typu C można leczyć skuteczniej w porównaniu z aktualnie dostępnymi możliwościami. Terapia podjęta na wczesnym etapie pozwala uniknąć poważnych konsekwencji zdrowotnych choroby, wysokich kosztów leczenia jej powikłań oraz rozłożonych na wiele lat kosztów pośrednich. Do niedawna standardem leczenia WZW C była terapia dwulekowa, polegająca na podawaniu pegylowanego interferonu w połączeniu z rybawiryną. Wiązała się ona jednak ze znaczną uciążliwością dla pacjenta, przejawiającą się długim czasem trwania i występowaniem poważnych działań niepożądanych, a także wykazywała umiarkowaną skuteczność. Nowsze terapie – trójlekowe – z użyciem telaprewiru bądź boceprewiru, charakteryzują się wyższą skutecznością, niemniej, ze względu na dodatkowe działania niepożądane, są jeszcze bardziej uciążliwe dla pacjentów. Nowa terapia oparta na daklataswirze charakteryzuje się niemal 90-procentową skutecznością i ma wyraźnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Udostępnienie jej chorym w ramach proponowanego programu lekowego jest niezwykle istotne, bowiem skuteczne leczenie WZW C w połączeniu z efektywnym skринingiem i edukacją społeczeństwa tworzą szansę zmniejszenia zagrożenia HCV.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Władysław M, Jaros P, Kobierski J, i in. Raport systemowy. WZW typu C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia. HTA Consulting 2014.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
4. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV- 2014. *Przegląd Epidemiol.* 2014; 68(3):571–576.
5. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (25.2.2014).
6. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze (ICD-10 B 18.2) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym - projekt programu lekowego.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) (10.4.2012).
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009).
9. Flisiak R, Halota W, Horban A, i in. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2011; 23(12):1213–1217.
10. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce - gdzie jesteśmy? *Przegląd Epidemiologiczny.* 2011; (65):15–20.
11. Koalicja hepatologiczna - rusza kampania edukacyjna HCV wciąż w ukryciu. [http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja\\_hepatologiczna\\_kampania\\_educacyjna](http://www.gwiazdanadziei.pl/koalicja_hepatologiczna_kampania_educacyjna) (27.9.2012).
12. Akcja bezpłatnych badań anty-HCV w powiecie mikołowskim. [http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne\\_badania\\_wzw\\_mikolow](http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow) (27.9.2012).
13. Raport przygotowany na Światowy Dzień Wirusowych Zapaleń Wątroby – 28 lipca 2013. [http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/aktualnosci/%8Cwiatowy%20Dzie%F1%20Wirusowych%20Zapale%F1%20W%99troby.pdf](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/%8Cwiatowy%20Dzie%F1%20Wirusowych%20Zapale%F1%20W%99troby.pdf) (1.4.2014).
14. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
15. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
16. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny.* 2013; 67(1):11–16, 99–103.
17. ██████████ Analiza ekonomiczna. Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
18. Flisiak R. Zakażenia HCV w Polsce – skala problemu, rozpowszechnienie, możliwości terapii. [http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/SPPW/Konferencja\\_inauguruj%99ca\\_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/SPPW/Konferencja_inauguruj%99ca_11.10.2012/Prezentacje/P3.ppt).
19. Madaliński K, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Roboczej 2012/2013. *Diagnostyka Laboratoryjna.* 2013; 49(1):65–70.
20. Papadopoulos N, Manolakopoulos S, Deutsch M, i in. Frequency and predictors of no treatment in anti-hepatitis C virus-positive patients at tertiary liver centers in Greece. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2013; 25(5):587–593.
21. Narodowy Bank Polski -Kursy średnie walut obcych - 23.02.2015. <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> (23.2.2015).
22. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie

- szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (27.4.2012).
23. Janczewska-Kazek E, Pisula A, Ścieszka J, i in. Elastography – noninvasive method for assessment of liver fibrosis. *Med Sci Rev.* 2009; 9:113–116.
  24. Innowacje w leczeniu HCV – ocena dostępności w Polsce. Debata dotycząca poprawy dostępności do świadczeń, wykorzystywanych w leczeniu HCV. 9.01.2015. <http://presenter.qbrick.com/?pguid=1db74367-9ca3-4173-85fd-02573ace7140> (24.2.2015).
  25. Posiedzenie Parlamentarnego Zespół ds. Podstawowej Opieki Zdrowotnej i Profilaktyki. HCV jako rosnące zagrożenie - badania przesiewowe w POZ i możliwości wdrożenia w ramach pakietu antykolejkowego. 18.12.2014.  
[http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje\\_arch.xsp?unid=0F7A3651DEBD7B17C1257DA4003715AE](http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp?unid=0F7A3651DEBD7B17C1257DA4003715AE)  
 (24.2.2015).
  26. Pawlowsky J, Aghemo A, Dusheiko G, i in. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C - 2014. [http://www.easl.eu/assets/application/files/easl\\_recommendations\\_hcv\\_2014\\_full.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recommendations_hcv_2014_full.pdf).
  27. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2011).
  28. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2011; 31 Suppl 2:1–3.
  29. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology.* 2007; 46 (Suppl 1):S217–S218.
  30. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju - badanie wielośrodkowe. *Hepatologia Polska.* 2000; (7):53–55.
  31. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2008; (62):163–169.
  32. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegyłowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny.* 2005; (59):651–660.
  33. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2009; 63(4):501–504.
  34. Stanczak J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology.* 1999; (31):574.
  35. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia.* 2007; (7):77–79.
  36. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland—relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2008; 42(2):156–159.
  37. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegyłowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski.* 2004; XVI(94):353.
  38. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology.* 2008; 48(4 (suppl)):878A.
  39. Talal AH, LaFleur J, Hoop R, i in. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2013; 37(4):473–481.
  40. Uchwała Nr 13/2007/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2007 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności NFZ za 2006 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=2533> (26.10.2011).
  41. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3319> (26.10.2011).
  42. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777> (26.10.2011).
  43. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137> (26.10.2011).
  44. Uchwała Nr 7/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4494&b=1&szukana=SPRAWOZDANIE+Z+DZIA%20ALNO%20CI+2010> (26.10.2011).

## 10. SPIS TABEL I WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1	Wartość świadczeń według NFZ (WZW B, WZW C).....	15
Tabela 2.	Wartość świadczeń – populacja docelowa .....	17
Tabela 3.	Aktualne roczne wydatki na leczenie pacjentów z wirusem o genotypie 1b i z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2 .....	17
Tabela 4.	Epidemiologia WZW C .....	23
Tabela 5.	Liczba osób z WZW C leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego w latach 2011-2014 .....	24
Tabela 6.	Liczba pacjentów, u których terapia oparta na daklataswirze może zostać zastosowana.....	25
Tabela 7.	Porównanie danych ze sprawozdań NFZ i danych sprzedażowych dla PegIFNa .....	25
Tabela 8.	Charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C .....	27
Tabela 9.	Prognozowana liczba tygodni terapii (WOT) przy założeniu braku refundacji daklataswiru .....	28
Tabela 10.	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię.....	30
Tabela 11.	Zastępowanie interwencji w scenariuszu nowym .....	31
Tabela 12.	Zużycie boceprewiru i telaprewiru w 2014 roku.....	31
Tabela 13.	Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej wśród pacjentów z genotypem 1b z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2.....	31
	.....	33
Tabela 15.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW-C w ramach programu lekowego [zł] .....	33
Tabela 16.	Koszty tygodniowej terapii .....	34
Tabela 17.	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW C.....	35
Tabela 18.	Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – scenariusz istniejący .....	38
Tabela 19.	Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – scenariusz nowy.....	39
Tabela 20.	Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach – wyniki inkrementalne .....	39
Tabela 21.	Prognozowane wydatki w scenariuszu istniejącym [mln zł].....	40
Tabela 22.	Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant z RSS [mln zł].....	41
Tabela 23.	Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant bez RSS [mln zł].....	42
Tabela 24.	Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant z RSS [mln zł].....	42
Tabela 25.	Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym – wariant bez RSS [mln zł].....	43
Tabela 26.	Skuteczność i koszty pełnej terapii dla poszczególnych schematów leczenia WZW C .....	44
Tabela 27.	Oszczędności związane ze zmniejszeniem liczby terapii w drugiej linii leczenia.....	45
Tabela 28.	Średnie wydatki na pełne leczenie jednego pacjenta .....	45
Tabela 29.	Sumaryczne wydatki na leczenie pacjentów z jednego roku kalendarzowego .....	46
Tabela 30.	Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane z analizy ekonomicznej .....	46
Tabela 31.	Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej .....	46
Tabela 32.	Średni koszt leczenia pacjenta związany ze stopniem włóknienia wątroby F0-F4? .....	47
Tabela 33.	Struktura występowania powikłań u pacjentów z WZW C .....	47
Tabela 34.	Różnica w liczbie niewyleczonych pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym .....	48
Tabela 35.	Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach (oszczędności związane z większą liczbą wyleczonych pacjentów).....	49
Tabela 36.	Liczba leczonych pacjentów z WZW C w kolejnych latach.....	49
Tabela 37.	Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach (oszczędności związane z krótszym czasem leczenia w scenariuszu nowym) .....	50
Tabela 38.	Oszczędności związane z leczeniem powikłań w kolejnych latach .....	50
Tabela 39.	Koszt utraconej produktywności u pacjenta z WZW C .....	50

Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu daklataswiru ze środków publicznych.....	51
Tabela 41.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	53
Tabela 42.	Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).....	54
Tabela 43.	Inkrementalne wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).....	54
Tabela 44.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	71
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania badań w języku polskim .....	73
Tabela 46.	Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej .....	73
Tabela 47.	Udział genotypu 1b we wszystkich zakażeniach wirusem o genotypie 1 .....	75
Tabela 48.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich.....	75
Tabela 49.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem $\alpha$ .....	76
Tabela 50.	Genotyp rs 12979860 IL u polskich pacjentów .....	76
Tabela 51.	Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$ /RBV .....	77
Tabela 52.	Zużycie leków wg NFZ w latach 2008–2014: wartościowo.....	79
Tabela 53.	Zużycie leków wg NFZ w latach 2008–2014: ilościowo.....	79
Tabela 54.	Zużycie peginterferonów $\alpha$ w TPZ/PL WZW C oraz WZW B wg NFZ w latach 2008–2014: WOT.....	80
Tabela 55.	Struktura zużycia peginterferonów $\alpha$ w TPZ/PL WZW C w latach 2006-2011.....	81
Tabela 56.	Zużycie peginterferonów $\alpha$ w terapii przewlekłego WZW C .....	81
Tabela 57.	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.....	82
Tabela 58.	Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia .....	83
Tabela 59.	Średni czas trwania terapii uwzględniony w analizie .....	83
Tabela 60.	Prognozowane zużycie PegIFN $\alpha$ z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT.....	84
Tabela 61.	Populacja z przewlekłym WZW C – średnia liczba pacjentów rozpoczynających terapię w cyklach 4-tygodniowych .....	84
Tabela 62.	Efektywność terapii przyjęta w modelu.....	85
Tabela 63.	Częstość i koszty działań niepożądanych przyjęte w modelu.....	85
Tabela 64.	Porównanie oszczędności związanych z leczeniem działań niepożądanych z wynikami BIA .....	87
Tabela 65.	Zestawienie parametrów – charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C.....	87
Tabela 66.	Zestawienie parametrów – koszty .....	88
Tabela 67.	Zestawienie parametrów – parametry związane z terapią.....	88
Tabela 68.	Zestawienie parametrów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych cyklach .....	89

## Spis wykresów

Wykres 1.	Roczna sprzedaż PegIFN $\alpha$ w kolejnych latach – tygodnie terapii (WZW B, WZW C).....	28
Wykres 2.	Roczne koszty związane z leczeniem powikłań WZW C (na jednego pacjenta) .....	48
Wykres 3.	Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012 .....	74
Wykres 4.	Szacunkowe oszczędności związane z leczeniem działań niepożądanych .....	86

## Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat obliczeń dla oszacowania liczebności populacji .....	82
------------	--	----

## 11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 44.

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

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2015 roku (rozdział 2.7)
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5.1
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.3
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 5, 5.3
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 12.6
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
<b>§ 6.3</b>	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.5.2), nie zaprezentowano dodatkowych wariantów w tym zakresie
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Rozdz. 3
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>	
<b>§ 6.5, § 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.6
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	
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> <li>2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ol>	Rozdz. 9



## 12. ANEKS

### 12.1. Charakterystyka populacji

W ramach analizy uwzględniono charakterystyki pacjentów determinujące dostępność do terapii oraz przeciętny czas leczenia:

- genotyp HCV,
- stopień włóknienia wątroby,
- stosowanie wcześniejszych terapii,
- wariant polimorfizmu genu interleukiny 28B,
- występowanie przeciwwskazań do interferonów alfa.

Przy określaniu charakterystyki populacji polskich pacjentów z przewlekłym WZW C korzystano z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach analizy ekonomicznej [17].

W celu zidentyfikowania badań w języku polskim dotyczących polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW C, polskich danych kosztowych oraz danych specyficznych dla warunków polskich, w ramach analizy ekonomicznej dokonano przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [27]. Strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.  
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus zapalenia wątroby C	254

Data przeszukania: 5 stycznia 2015

#### 12.1.1. Genotypy wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [28]. Podział pacjentów ze względu na genotyp wirusa HCV przeprowadzony został w oparciu o dane z polskich badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [17]. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.  
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

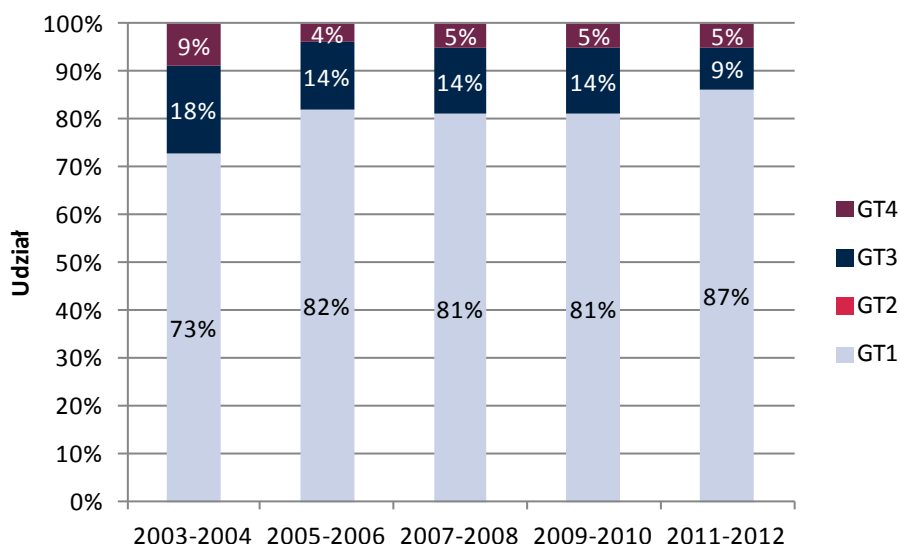
Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) <sup>a</sup>			
			1	2	3	4
Berak 2007 [29]	pacjenci z przewlekłym WZW C	237	89% <sup>b</sup>	11%	-	-

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) <sup>a</sup>			
			1	2	3	4
Brojer 2000 [30]	dorośli zakażeni WZW C, z HCV RNA	286	83%	0%	16%	1%
Brojer 2008 [31]	dawcy krwi (2007)	74	74%	0%	21%	5%
Juszczak 2005 [32]	pacjenci z przewlekłym WZW C	466	87%		13%	
Łapiński 2009 [33]	pacjenci zakażeni WZW C	673	67%	0	26%	6%
Stańczak 1999 [34]	pacjenci z WZW C	1385	93%	1%	3%	3%
Panasiuk 2012 <sup>c</sup> [16]	pacjenci zakażeni WZW C	14 651	81%	0%	14%	5%
Tyczyno 2007 [35]	dorośli zakażeni WZW C	358	81%	0%	15%	4%

a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami; b) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 2 i 3; c) przeskalowane, gdyż u części pacjentów raportowano mieszany genotyp

W analizie przyjęto dane z najbardziej aktualnej publikacji Panasiuk 2012, która jednocześnie raportowała wyniki najliczniejszej grupy chorych. Dane te obejmują chorych leczonych w ośrodkach z całej Polski. Zaprezentowana zmieniająca się struktura genotypów w latach 2003–2012 wskazuje na rosnący udział genotypu 1, co jest konsekwencją niskiej skuteczności stosowanej dotychczas terapii przeciwwirusowej – terapia standardowa peginterferon + rybawiryna (stosowana w latach 2003–2012) ma skuteczność jedynie 50% [2]. W związku z powyższym w kontekście niniejszej analizy należy przyjąć, że aktualna struktura genotypów HCV w Polsce odpowiada danym raportowanym w publikacji Panasiuk 2012 dla okresu 2011–2012. Spośród wszystkich zakażonych genotyp 1 HCV dotyczy 87% chorych (Wykres 3).

**Wykres 3.**  
Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012



Nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami, dane przeskalowano

Populacja docelowa uwzględnia pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b. Zgodnie z odnalezionymi danymi genotyp 1b stanowi ponad 95% wszystkich zakażeń o genotypie 1. Szczegółowe zestawienie odsetków raportowanych w odnalezionych badaniach zestawiono w kolejnej

tabeli (Tabela 47). W analizie uwzględniono odsetek raportowany w publikacji Panasiuk 2012 w celu zachowania spójności z założoną strukturą genotypów.

**Tabela 47.**  
**Udział genotypu 1b we wszystkich zakażeniach wirusem o genotypie 1**

Badanie	N	Udział genotypu 1b
Panasiuk 2012 [16]	1411	97,5%
Brojer 2008 [31]	74	96,3%
Chłabicz 2008 [36]	179	97,1%

### 12.1.2. Stopień włóknienia wątroby

Istotnym kryterium umożliwiającym włączenie pacjentów do terapii trójlekowej w ramach obecnego programu lekowego, a także włączenie do projektowanego programu lekowego jest określenie stopnia włóknienia wątroby na poziomie co najmniej F2. Podział pacjentów ze względu na poziom zaawansowania przeprowadzono na podstawie danych z badań epidemiologicznych (Tabela 48) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [17]. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że określona struktura populacji jest identyczna w obrębie poszczególnych genotypów. W rzeczywistości, odsetki pacjentów z określonym stopniem włóknienia wątroby mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi genotypami, ze względu na różne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie i wynikające stąd odmienne ryzyko rozwinęcia się powikłań przewlekłego WZW C. Zestawienie odnalezionych danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 48). W analizie uwzględniono dane z publikacji Kaczor 2012 [14] jako, że w badaniu tym uwzględniono oddzielnie pacjentów leczonych i nieleczonych. Ponadto badanie to dostarcza danych najbardziej aktualnych oraz przeprowadzone zostało na najliczniejszej populacji. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnie odsetki z pozostałych odnalezionych badań.

**Tabela 48.**  
**Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich**

Badanie	Stopień włóknienia			
	1	2	3	4
<b>Kaczor 2012</b>				
Kaczor 2012 [14] – pacjenci dotychczas nieleczeni <sup>d</sup>	32%	35%	19%	14%
Kaczor 2012 [14] – pacjenci uprzednio leczeni <sup>d</sup>	28%	33%	23%	16%
<b>Pozostałe badania</b>				
Juszczak 2004 <sup>a</sup> [37]	46%	39%	13%	1%
Juszczak 2005 <sup>b</sup> [32]	34%	41%	18%	7%
Kołąkowska 2008 <sup>c</sup> [38]	31%	40%	19%	10%
<b>Średnia</b>	<b>36%</b>	<b>41%</b>	<b>17%</b>	<b>6%</b>

Odsetki dotyczą włóknienia wątroby w stopniu 1–4 (nie uwzględniono pacjentów bez włóknienia wątroby, tj. stopnia 0)  
a) wyniki biopsji dostępne były dla 97/150 pacjentów, u 13 pacjentów stopień włóknienia określono jako 0;

- b) wyniki biopsji dostępne były dla 386/466 pacjentów, u 5% pacjentów stopień włóknienia określono jako 0;  
 c) wyniki biopsji dostępne były dla 60/67 pacjentów, u 8 pacjentów stopień włóknienia określono jako 0;  
 d) wyniki biopsji dostępne były dla 694/813 pacjentów, u 4% pacjentów stopień włóknienia określono jako 0

### 12.1.3. Linia terapii

Odsetek pacjentów leczonych w ramach kolejnych linii terapii wśród wszystkich pacjentów leczonych na WZW C określono na podstawie danych z polskich badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy GBL przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [17]. Zestawienie odnalezionych danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49). W analizie uwzględniono odsetek z publikacji Kaczor 2012 jako, że jest to badanie najbardziej aktualne i przeprowadzone w najliczniejszej grupie pacjentów.

**Tabela 49.**  
**Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem  $\alpha$**

Badanie	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni	Odsetek leczonych
Juszczak 2004 [37]	110	29	20,9%
Juszczak 2005 [32]	338	128	27,5%
Kaczor 2012 [14]	586	227	28,0%

### 12.1.4. Polimorfizm genu interleukiny 28B

W aktualnie obowiązującym programie lekowym kwalifikacja pacjentów dotychczas nieleczonych do leczenia boceprewirem lub telaprewirem uzależniona jest od występowania genotypu rs 12979860 IL T/T.

Dane dotyczące występowania polimorfizmu genu interleukiny 28B uzyskano z prezentacji prof. Roberta Flisiaka przedstawionej na konferencji naukowej inaugurującej rozpoczęcie projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” [18]. Raportowane dane pochodzą z pięciu ośrodków i obejmują 1015 pacjentów. Polimorfizm genu interleukiny 28B typu TT stwierdzono u 18% zakażonych (Tabela 50). Dane te przytaczane są również w rekomendacjach dotyczących diagnostyki laboratoryjnej zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C [19].

**Tabela 50.**  
**Genotyp rs 12979860 IL u polskich pacjentów**

Ośrodek	Ogółem	TT (%)	CC (%)	CT (%)
Bydgoszcz	293	49 (16,7%)	78 (26,6%)	166 (56,7%)
Kraków	260	60 (23,1%)	78 (30%)	122 (46,9%)
Białystok	165	33 (20%)	49 (29,7%)	83 (50,3%)
Łódź	140	17 (12,1%)	54 (38,6%)	69 (49,3%)
Szczecin	157	22 (14%)	50 (31,8%)	85 (54,2%)

<b>Razem</b>	<b>1015</b>	<b>181 (18%)</b>	<b>309 (30%)</b>	<b>525 (52%)</b>
--------------	-------------	------------------	------------------	------------------

### 12.1.5. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii IFN

Zgodnie z projektem programu lekowego terapia oparta na daklataswirze możliwa jest również u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia interferonami, w tym interferonem pegylowanym.

Ze względu na brak danych dotyczących liczb pacjentów z WZW C w Polsce niekwalifikujących się do terapii IFN, odpowiedni odsetek uzyskano z badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego pod tym kątem niesystematycznego przeszukania literatury (Tabela 51). Zidentyfikowano dwie publikacje raportujące odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu pegylowanego lub rybawiryny. Na podstawie opublikowanych danych brak jest możliwości jednoznacznego określenia liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonu pegylowanego, zatem odsetki mogą być zawyżone. Z drugiej strony do wnioskowanej terapii kwalifikowani są również pacjenci z nietolerancją do stosowania interferonu pegylowanego. W odnalezionych badaniach nie raportowano takich danych, w konsekwencji przyjęty odsetek może być zaniżony.

**Tabela 51.**  
**Odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN $\alpha$ /RBV**

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów z WZW C	Przeciwwskazania	Liczba pacjentów z przeciwwskazaniami do PegIFN $\alpha$ /RBV
Papadopoulos 2013 [20]	Grecja	798	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekontrolowana depresja,</li> <li>psychoza,</li> <li>padaczka,</li> <li>niekontrolowane choroby autoimmunologiczne,</li> <li>ciąża,</li> <li>niechęć do przestrzegania zaleceń dot. antykoncepcji,</li> <li>używanie alkoholu,</li> <li>niewyrównana marskość wątroby,</li> <li>ciężka niewydolność serca,</li> <li>przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>	30 (3,8%)
Talal 2013 [39]	USA	45 690	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekontrolowane drgawki,</li> <li>umiarkowana lub ciężka retinopatia,</li> <li>dekompensacja wątroby,</li> <li>ciężka depresja z próbą samobójczą,</li> <li>ostry zawał mięśnia sercowego,</li> <li>hemoglobinopatie,</li> <li>ostre zespoły wieńcowe,</li> <li>choroba dwubiegunowa,</li> <li>neutrofile &lt; 750 komórek/mm<sup>3</sup>,</li> <li>hemoglobina &lt; 10g/dl,</li> <li>trombocyty &lt; 50 000 komórek/mm<sup>3</sup>,</li> <li>historia przeszczepu nerki,</li> <li>historia przeszczepu narządu innego niż wątroba i nerka,</li> <li>ciąża</li> </ul>	7 903 (17,3%)

Znaczną część przeciwwskazań raportowanych w badaniu Talal 2013 [39] stanowiły stany przejściowe, m.in. anemia (34% wszystkich przeciwwskazań), która w praktyce klinicznej jest możliwa do wyleczenia oraz ciąża (11% wszystkich przeciwwskazań). Ponadto, anemia nie stanowi przeciwwskazania do stosowania PegIFN $\alpha$ , a jedynie dla RBV. W badaniu Papadopoulos 2013 [20] anemia nie została uwzględniona (Tabela 51). Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, przyjęcie odsetka z publikacji Talal 2013 wiązałoby się z zawyżeniem liczby pacjentów kwalifikujących się do projektowanego programu lekowego. Z tego względu oraz ze względu na zbliżony rejon geograficzny w analizie zastosowano dane z badania Papadopoulos 2013.

Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów rozpoczynających terapię w ramach I linii leczenia w kolejnych latach. Nie uwzględniono zatem chorych, którzy zostali zdiagnozowani we wcześniejszych latach jednak nie podjęli leczenia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję IFN. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetek z badania Talal 2013.

## 12.2. Historyczne zużycie leków

### 12.2.1. Źródła danych

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

- dane sprzedażowe NFZ (IKAR pro [5]),
- sprawozdania NFZ [40–44].

#### Dane sprzedażowe NFZ

Zużycie leków określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ (zamieszczane od 2011 roku), raportowanych w bazie IKAR pro [5]. Dane uwzględniają okres od stycznia 2011 roku do końca listopada 2014 roku. Dane te, uzupełnione danymi raportowanymi przez NFZ w latach 2008-2010 wykorzystano do oceny zużycia PegIFN $\alpha$ . Zestawienie danych sprzedażowych dla substancji czynnych stosowanych w terapii pacjentów z przewlekłym WZW B oraz WZW C przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 52, Tabela 53).

**Tabela 52.**  
**Zużycie leków wg NFZ w latach 2008–2014: wartościowo**

Substancja	Kontraktowanie	Sprzedaż w tys. zł						
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	TPZ/PL	67 766	72 648	83 050	84 109	82 841	96 104	84 607
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	TPZ/PL	38 515	36 285	31 829	25 701	24 611	20 756	18 181
<b>BOC</b>	PL	-	-	-	-	-	7 810	31 425
<b>TVR</b>	PL	-	-	-	-	-	30 131	51 120
<b>RBV</b>	PL	-	-	-	-	3	7	3
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a</b>	TPZ/PL	-	-	-	469	2 117	2 912	2 071
	Chemioterapia	-	-	-	1 741			
<b>rIFN<math>\alpha</math>2b</b>	TPZ/PL	-	-	-	231	1 180	1 651	1 360
	Chemioterapia	-	-	-	946			
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	TPZ/PL	-	-	-	3 401	3 989	2 730	2 114
	Chemioterapia	-	-	-	2 087			

a) od stycznia do listopada 2014 roku

**Tabela 53.**  
**Zużycie leków wg NFZ w latach 2008–2014: ilościowo**

Substancja	Kontraktowanie	Sprzedaż w jednostkach naturalnych						
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 <sup>a</sup>
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a [mg]</b>	TPZ/PL	15,1 mln	16,1 mln	18,5 mln	18,7 mln	18,5 mln	21,4 mln	19,2 mln
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b [mg]</b>	TPZ/PL	6,5 mln	6,1 mln	5,4 mln	4,3 mln	4,2 mln	3,5 mln	3,1 mln
<b>BOC [mg]</b>	PL	-	-	-	-	-	36,9 mln	150,7 mln
<b>TVR [mg]</b>	PL	-	-	-	-	-	55,4 mln	94,2 mln
<b>RBV [mg]</b>	PL	-	-	-	-	15,6 mln	4,6 mln	40,0 mln
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a [mln j.m.]</b>	TPZ/PL	-	-	-	27 946	180 200	161 975	117 282
	Chemioterapia	-	-	-	103 727			
<b>rIFN<math>\alpha</math>2b [mln j.m.]</b>	TPZ/PL	-	-	-	13 777	66 699	79 590	67 871
	Chemioterapia	-	-	-	56 340			
<b>IFN<math>\alpha</math> [mln j.m.]</b>	TPZ/PL	-	-	-	85 031	95 690	68 408	58 499
	Chemioterapia	-	-	-	52 165			

a) od stycznia do listopada 2014 roku

BOC i TVR są finansowane przez płatnika publicznego od maja 2013 roku. Refundacja terapii trójlekowych spowodowała włączenie do programu lekowego pacjentów, którzy do maja 2013 roku nie mieli możliwości kontynuowania terapii, co jest widoczne w danych NFZ dotyczących sprzedaży PegIFN $\alpha$  – w 2013 roku odnotowano większy wzrost sprzedaży PegIFN $\alpha$  niż w latach wcześniejszych gdyż do terapii przystąpiła skumulowana z wcześniejszych lat liczba pacjentów. W kolejnych latach przy założeniu utrzymania aktualnego programu lekowego nastąpi prawdopodobnie stabilizacja sprzedaży i całkowita sprzedaż będzie się utrzymywać na stałym poziomie (jak w latach 2008-2012).

## 12.2.2. Analiza danych

Dane dotyczące zużycia interferonów alfa, boceprewiru, telaprewiru i rybawiryry pochodzą ze sprawozdań i komunikatów NFZ. Dane NFZ do czerwca 2012 roku nie raportowały zużycie rybawiryry jako, że w okresie tym rybawiryryna była finansowana łącznie z interferonami alfa. Od lipca 2012 roku rybawiryryna jest finansowana oddzielnie, przy czym biorąc pod uwagę niewielkie liczby zrefundowanych opakowań rybawiryry wg raportów NFZ, prawdopodobnie uprzednio obowiązujące umowy zostały zachowane i rybawiryryna jest dostarczana za darmo w ramach umów podziału ryzyka. W analizie uwzględniono dane do listopada 2014, przy czym dokonano prognozy zużycia za cały 2014 rok proporcjonalnie do zużycia z uwzględnionego 11-miesięcznego okresu.

Zgodnie z kryteriami obecnie obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW C stosowanie rIFN $\alpha$  jest dopuszczone jedynie w przypadku niemożności zastosowania PegIFN $\alpha$ , natomiast IFN $\alpha$  może być zastosowany u pacjentów:

- u których terapia PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$  zakończyła się niepowodzeniem (w przypadku potwierdzonej celowości ponownego rozpoczęcia leczenia),
- z nietolerancją i innymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$ ,
- z zaawansowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby [3].

Odsetek pacjentów leczonych w 2011 roku interferonami rekombinowanymi alfa i naturalnym alfa wynosił maksymalnie 9% (uwzględnia także program dla WZW B). Ze względu na marginalny udział tych terapii w kosztach leczenia WZW C, standard leczenia przewlekłego WZW C oparty na schematach z peginterferonem oraz na terapii trójlekowej [4], w analizie nie uwzględniono tej grupy chorych.

Sprzedaż poszczególnych leków przeliczono na liczbę sprzedanych tygodni terapii (WOT). Średnią dawkę peginterferonów alfa wyznaczono jako średnią ważoną liczbą sprzedanych opakowań w okresie od stycznia do listopada 2014.

**Tabela 54.**  
Zużycie peginterferonów  $\alpha$  w TPZ/PL WZW C oraz WZW B wg NFZ w latach 2008–2014: WOT

Substancja	Zużycie w WOT						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
PegIFN $\alpha$ 2a	87 221	93 504	106 892	108 256	106 900	123 917	121 002 <sup>a</sup>
PegIFN $\alpha$ 2b	63 474	59 799	52 455	42 356	40 989	34 454	32 684 <sup>a</sup>

a) prognoza na podstawie danych do listopada 2014

Jako, że PegIFN $\alpha$ 2a może być stosowany zarówno w terapii przewlekłego WZW C, jak i WZW B. niezbędne było określenie odsetka sprzedaży związane z leczeniem WZW C. Odsetek oszacowano na podstawie danych pochodzących z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), opublikowanych w publikacji Kaczor 2012 [14]. Uwzględnione dane obejmują 813 pacjentów



leczonych w trzech ośrodkach w latach 2006–2011. Raportowane dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
**Struktura zużycia peginterferonów  $\alpha$  w TPZ/PL WZW C w latach 2006-2011**

Substancja	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci leczeni	Średnia
PegIFN $\alpha$ 2a	58%	51%	56%
PegIFN $\alpha$ 2b	42%	49%	44%

Na podstawie odsetków z publikacji Kaczor 2012 i danych sprzedażowych NFZ dla PegIFN $\alpha$ 2b wyznaczono zużycie  $\alpha$ 2a w terapii WZW C. Następnie na podstawie całkowitego zużycia PegIFN $\alpha$ 2a raportowanego przez NFZ oraz oszacowanego zużycia dla WZW C przypisano terapii WZW C 71% całkowitego zużycia PegIFN $\alpha$ 2a.

Założono, że wszyscy pacjenci stosują PegIFN $\alpha$  w skojarzeniu z RBV (według danych z publikacji Kaczor 2012 jedynie 3% pacjentów stosuje PegIFN $\alpha$  w monoterapii). Jako, że cena RBV jest uwzględniona w cenie interferonów alfa (szczegóły w rozdziale 2.7.1) założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy.

Uzyskane oszacowania zużycia interferonów  $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
**Zużycie peginterferonów  $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C**

Substancja	Zużycie w WOT						
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
PegIFN $\alpha$ 2a	61 913	66 373	75 876	76 844	75 882	87 961	85 892 <sup>a</sup>
PegIFN $\alpha$ 2b	63 474	59 799	52 455	42 356	40 989	34 454	32 684 <sup>a</sup>
<b>Razem</b>	125 387	126 172	128 331	119 200	116 871	122 415	118 576

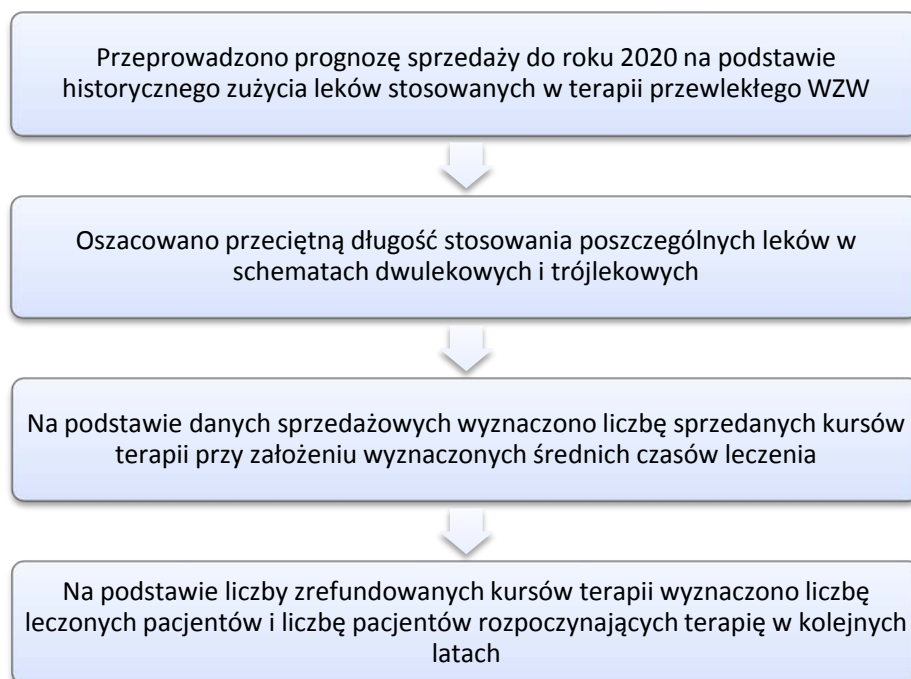
a) prognoza na podstawie danych do listopada 2014

### 12.3. Oszacowanie liczebności populacji

W świetle dostępnych danych liczbę pacjentów kwalifikowanych do programu leczenia WZW C oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla interferonu pegylowanego. Brak jest rejestrów oraz wiarygodnych badań epidemiologicznych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby osób kwalifikujących się do programu leczenia WZW C.

Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w konsekwencji zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat obliczeń dla oszacowania liczebności populacji**



### 12.3.1. Czas trwania terapii

Długość terapii standardowej określono na podstawie zasad określonych w programie leczenia przewlekłego WZW C oraz danych z analizy ekonomicznej [17]. W celu określenia średniej długości terapii wykorzystano dane dotyczące przerywania terapii z powodu działań niepożądanych oraz dane dotyczące uzyskania odpowiedzi wirusologicznej (Tabela 57, Tabela 58). Podobnie jak w analizie ekonomicznej założono, że przerywanie terapii ze względu na działania niepożądane następuje na początku stosowanej terapii, tj. w 4. tygodniu. Szczegóły dotyczące uwzględnionych danych przedstawiono w analizie ekonomicznej.

**Tabela 57.**  
**Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych**

Populacja	Interwencja	Odsetek pacjentów przerywających terapię
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	3,7%
	PR48	8,1%
	TPR	15,2%
	BPR	12,7%
Pacjenci wcześniej leczeni	DCV	1,9%
	TPR	10,9%
	BPR	8,0%

Populacja	Interwencja	Odsetek pacjentów przerywających terapię
Pacjenci u których nie może być zastosowana terapia interferonem	DCV	3,1%

TPR – TVR + PegIFN $\alpha$  + RBV; BPR – BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryneę

**Tabela 58.**  
Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia

Terapia	Populacja	Schemat	Odsetek pacjentów
<b>TVR + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	50%
		TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	50%
	Pacjenci wcześniej leczeni	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	32%
		TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	68%
<b>BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR4 + BPR24, razem 28 tygodni	38%
		PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	48%
		PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	14%
	Pacjenci wcześniej leczeni	PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	55%
		PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	45%

TPR – TVR + PegIFN $\alpha$  + RBV; BPR – BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryneę

Następnie, na podstawie odpowiednich wyznaczonych odsetków oszacowano średni czas trwania terapii poszczególnymi schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Średni czas trwania terapii uwzględniony w analizie

Schemat	Podgrupa pacjentów	Liczba tygodni terapii
<b>PegIFN<math>\alpha</math> + RBV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	44,4
<b>TVR + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	TVR: 10,8 PegIFN $\alpha$ + RBV: 31,1
	Pacjenci wcześniej leczeni	TVR: 11,1 PegIFN $\alpha$ + RBV: 36,3
<b>BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	BOC: 26,7 PegIFN $\alpha$ + RBV: 35,8
	Pacjenci wcześniej leczeni	BOC: 34,4 PegIFN $\alpha$ + RBV: 44,5
<b>DCV</b>	Pacjenci uprzednio nieleczeni	23,3
	Pacjenci wcześniej leczeni	23,6
	Pacjenci niekwalifikujący się na IFN	23,4

### 12.3.2. Czas oczekiwania na SVR

Określenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach drugiej linii terapii odbywa się poprzez oznaczenie PCR HCV i określenie skuteczności pierwszej linii leczenia. W aktualnie obowiązującym programie lekowym oraz w projekcie programu lekowego dla daklataswiru określono, że czas między zakończeniem terapii, a sprawdzeniem skuteczności wynosi 24 tygodnie. W przypadku nie uzyskania SVR, w analizie założono, że pacjent kwalifikowany jest natychmiast do drugiej linii leczenia (pod warunkiem spełnienia kryteriów programu lekowego oraz założenia o braku możliwości leczenia w kolejnej linii terapią o niższej skuteczności).

### 12.3.3. Liczba pacjentów rozpoczynających terapię

Tabela 60.  
Prognozowane zużycie PegIFN $\alpha$  z podziałem na podgrupy pacjentów – WOT

Genotyp	Status leczenia	Poziom włóknienia	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1	nieleczeni	1	24 628	24 628	24 628	24 628	24 628	24 628
		2	27 011	27 011	27 011	27 011	27 011	27 011
		3	14 300	14 300	14 300	14 300	14 300	14 300
		4	11 122	11 122	11 122	11 122	11 122	11 122
	leczeni	1	0	0	0	0	0	0
		2	13 609	13 609	13 609	13 609	13 609	13 609
		3	9 658	9 658	9 658	9 658	9 658	9 658
		4	6 585	6 585	6 585	6 585	6 585	6 585
Pozostałe	wszyscy	1-4	11 664	11 664	11 664	11 664	11 664	

Tabela 61.  
Populacja z przewlekłym WZW C – średnia liczba pacjentów rozpoczynających terapię w cyklach 4-tygodniowych

Genotyp	Status leczenia	Poziom włóknienia	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1	nieleczeni	1	43	43	43	43	43	43
		2	48	48	48	48	48	48
		3	25	25	25	25	25	25
		4	19	19	19	19	19	19
	leczeni	1	0					
		2	25					
		3	17					
		4	12					

Wartości zależne od skuteczności leczenia w pierwszej linii.

## 12.4. Efektywność interwencji

Efektywność terapii przeciwwirusowej mierzona jest przez odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Efektywność porównywanych interwencji oceniono na podstawie

badania uwzględnionych analizie klinicznej i przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. Efektywności rozważanych terapii przyjęte w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 62).

**Tabela 62.**  
Efektywność terapii przyjęta w modelu

Populacja	Interwencja	Odsetek SVR	
		n/N	%
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	288/322	89%
	PR48	428/875	49%
	TPR	459/592	78%
	BPR	111/171	65%
Pacjenci uprzednio leczeni	DCV	259/314	82%
	TPR	239/346	69%
	BPR	49/75	65%
Pacjenci u których nie może być zastosowana terapia interferonem	DCV	310/370	84%

## 12.5. Analiza kosztów leczenia działań niepożądanych

W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono korzyści związanych z lepszym profilem bezpieczeństwa terapii opartej na DCV. Niższa częstość występowania działań niepożądanych (anemia, wysypka, biegunka, nudności, świąd) wiąże się z wyższą jakością życia pacjentów oraz z oszczędnościami wynikającym iż braku konieczności dodatkowego leczenia. Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowane w ramach analizy ekonomicznej [17] są jednak niskie (Tabela 63), co przekłada się na stosunkowo niskie oszczędności w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. Z tego względu koszty te nie zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej, przeprowadzono jednak dodatkowe oszacowania.

**Tabela 63.**  
Częstość i koszty działań niepożądanych przyjęte w modelu

Populacja	Interwencja	Anemia	Wysypka	Biegunka	Nudności	Świąd
<b>Koszty (perspektywa NFZ)</b>						
-	-	620,88 zł	36,86 zł	38,78 zł	44,51 zł	36,86 zł
<b>Prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego</b>						
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	1%	5%	12%	12%	4%
	PR48	27%	26%	20%	30%	26%
	TPR	48%	37%	28%	38%	44%
	BPR	50%	25%	23%	46%	24%
Pacjenci wcześniej leczeni	DCV	1%	6%	17%	11%	7%
	TPR	34%	34%	25%	31%	47%

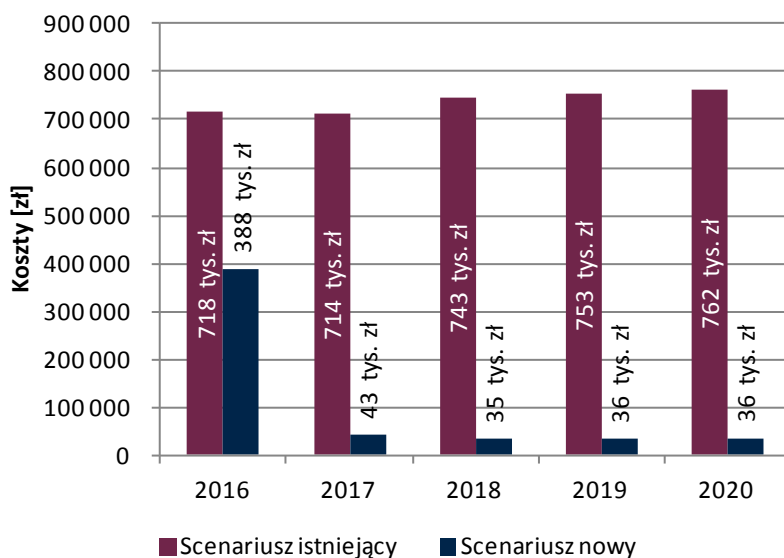
Populacja	Interwencja	Anemia	Wysypka	Biegunka	Nudności	Świąd
	BPR	43%	17%	23%	44%	19%
<b>Pacjenci u których nie może być zastosowana terapia interferonem</b>	DCV	3%	4%	17%	12%	8%

Koszty leczenia działań niepożądanych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników dotyczących liczby leczonych pacjentów w kolejnych latach oraz częstości występowania działań niepożądanych w zależności od stosowanego schematu leczenia. Uzyskane oszczędności wynikają z:

- wyższej skuteczności terapii opartej na DCV w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami i w konsekwencji z mniejszą liczbą pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia i narażonych na wystąpienie działań niepożądanych,
- znacząco lepszemu profilowi bezpieczeństwa terapii opartej na DCV.

Wyniki przeprowadzonego oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli (Wykres 4). Koszty leczenia działań niepożądanych są w przypadku stosowania terapii opartej na DCV ok. 20-krotnie niższe niż w przypadku stosowania obecnych schematów leczenia. Niemniej jednak, oszczędności te stanowią maksymalnie jedynie ok. 4% całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w niniejszej analizie (Tabela 64).

**Wykres 4.**  
Szacunkowe oszczędności związane z leczeniem działań niepożądanych



**Tabela 64.**  
**Porównanie oszczędności związanych z leczeniem działań niepożądanych z wynikami BIA**

Interwencja	Pierwszy rok refundacji DCV	Kolejne lata refundacji DCV
Oszczędności	330 tys. zł	671-726 tys. zł
Wyniki inkrementalne BIA	101 mln zł	32-17 mln zł.

## 12.6. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet

W poniższych tabelach (Tabela 65, Tabela 66, Tabela 67, Tabela 68) zestawiono parametry wykorzystane w niniejszej analizie.

**Tabela 65.**  
**Zestawienie parametrów – charakterystyki pacjentów leczonych z powodu przewlekłego WZW C**

Parametr	Wartość	Uzasadnienie
<b>Genotypy wirusa</b>	GT1: 87% (z czego GT1b: 97,5%), GT2: 0%, GT3: 9%, GT4: 5%	Rozdz. 2.5.2
<b>Struktura włóknienia</b>	Pacjenci nieleczeni: F0: 4%, F1: 31%, F2: 34%, F3: 18%, F4: 14% Pacjenci leczeni: F0: 5%, F1: 26%, F2: 31%, F3: 22%, F4: 15% Analiza wrażliwości (łącznie nieleczeni i leczeni): F1: 36%, F2: 41%, F3: 17%, F4: 6%	Rozdz. 2.5.2
	Roczne prawdopodobieństwo progresji włóknienia z poziomu F1 do F2: 0,085	Rozdz. 2.5.2
<b>Odsetek pacjentów uprzednio leczonych wśród wszystkich leczonych</b>	28% (minimum: 24,8%, maksimum 31%)	Rozdz. 2.5.2
<b>Polimorfizm IL-28B</b>	CC: 30%, CT: 52%, TT: 18%	Rozdz. 2.5.2
<b>Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonem</b>	3,8% (analiza wrażliwości: 17,3%)	Rozdz. 2.5.2

Tabela 66.  
Zestawienie parametrów – koszty

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii – analiza podstawowa	Koszt tygodniowej terapii – analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Daklataswir	1 x 60 mg/dzień			Rozdz. 2.7
				Rozdz. 2.7
Peginterferonum alfa-2a	172,7 µg / tydz.	828,40 zł	765,39 zł	Rozdz. 2.7
Peginterferonum alfa-2b	102,2 µg / tydz.	637,12 zł	606,94 zł	Rozdz. 2.7
Boceprevirum	3 x 800 mg / dzień	3 526,32 zł	3 502,16 zł	Rozdz. 2.7
Telaprevirum	1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg (2 tabletki) 3 x dziennie	10 330,74 zł	8 545,36 zł	Rozdz. 2.7
Ribavirinum	600–1400 mg w skojarzeniu z PegIFNα2b, 800–1200 mg w skojarzeniu z PegIFNα2a	uwzględnione w kosztach interferonów		Rozdz. 2.7
Koszty monitorowania terapii		Roczny ryczałt za diagnostykę: 3 588 zł		Rozdz. 2.7

Tabela 67.  
Zestawienie parametrów – parametry związane z terapią

Parametr	PegIFNα + RBV	BOC + PegIFNα + RBV	TVR + PegIFNα + RBV	DCV	Uzasadnienie	
Czas leczenia [tygodnie]	Nieleczeni	44,4	BOC: 26,7 PegIFNα + RBV: 35,8	TVR: 10,8 PegIFNα + RBV: 31,1	23,3	Rozdz. 12.3
	Leczeni	-	BOC: 34,4 PegIFNα + RBV: 44,5	TVR: 11,1 PegIFNα + RBV: 36,3	23,6	
	Przeciwwskazania do IFN	-	-	-	23,4	
Czas oczekiwania do SVR [tygodnie]	24	24	24	24	Rozdz. 12.3	
SVR - pacjenci uprzednio nieleczeni	49%	65%	78%	89%	Rozdz. 12.4	
Rozpowszechnienie - scenariusz istniejący	Nieleczeni CC/CT	100%	0%	0%	0%	Rozdz. 2.6
	Nieleczeni TT	0%	37%	63%	0%	
	Leczeni	0%	37%	63%	0%	
	Przeciwwskazania do IFN	0%	0%	0%	0%	
Rozpowszechnienie - scenariusz nowy	Nieleczeni CC/CT	0%	0%	0%	100%	Rozdz. 2.6
	Nieleczeni TT	0%	0%	0%	100%	
	Leczeni	0%	0%	0%	100%	
	Przeciwwskazania do IFN	0%	0%	0%	100%	



**Tabela 68.**

**Zestawienie parametrów – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych cyklach**

Poziom włóknienia wątroby	Liczba pacjentów rozpoczynających terapie kolejnych cyklach	Uzasadnienie
F1	43	Rozdz. 12.3
F2+	92	