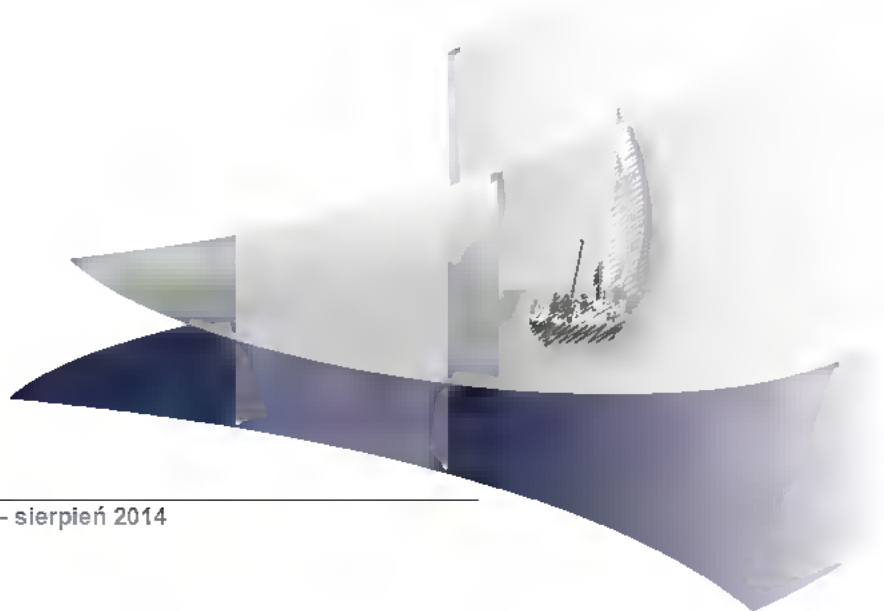


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **BOCEPREWIR W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WZW C W POLSCE**

Wersja 1.20



**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: sierpień 2014

Ostatnia aktualizacja (minimalne wymagania): grudzień 2014

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] koordynacja prac, opracowanie tekstu analizy  
[REDAKTOWANE] opracowanie arkusza MS Excel, opracowanie tekstu analizy  
[REDAKTOWANE] opracowanie tekstu analizy

W niniejszym dokumencie wykorzystano także fragmenty analizy [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] „Boceprewir w terapii przewlekłego WZW C w Polsce. Analiza wpływu na budżet”.

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

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.**

ul. Chłodna 51  
02-677 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANE]



3.1.1.	Liczba tygodni terapii .....	45
3.1.2.	Wydatki NFZ .....	45
3.2.	Scenariusz prognozowany .....	46
3.2.1.	Liczba tygodni terapii .....	46
3.2.2.	Wydatki NFZ .....	47
3.3.	Wydatki inkrementalne.....	48
3.3.1.	Liczba tygodni terapii .....	48
3.3.2.	.....	49
3.3.3.	.....	49
<b>4.</b>	<b>ANALIZA WPŁYWU 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>PODSUMOWANIE .....</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>59</b>
9.1.	Spis literatury .....	59
9.2.	Spis tabel .....	60
9.3.	Spis rysunków .....	61
<b>10.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>64</b>
11.1.	Analiza wrażliwości .....	64
11.1.1.	Wyniki analizy wrażliwości .....	64
11.1.2.	Wyniki analizy wrażliwości .....	66
11.2.	Epidemiologia WZW C .....	67
11.3.	Charakterystyka populacji docelowej.....	70
11.3.1.	Genotyp wirusa .....	70
11.3.2.	Stopień zwłóknienia wątroby .....	71
11.3.3.	Linia terapii.....	72
11.3.4.	Genotyp rs 12979860 IL C/T i T/T.....	72
11.3.5.	Struktura populacji .....	72
11.4.	Dane dotyczące kosztów leczenia .....	73

11.4.1. Ceny leków – wykaz leków refundowanych .....	73
11.4.2. Ceny leków – koszt realny .....	75

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BOC</b>	Boceprewir
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<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>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN<math>\alpha</math></b>	Interferon naturalny $\alpha$
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Pegylowany interferon $\alpha$ 2a
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	Pegylowany interferon $\alpha$ 2b
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RBV</b>	Rybawiryna ( <i>Ribavirin</i> )
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a</b>	Rekombinowany interferon $\alpha$ 2a
<b>RIFN2b</b>	Rekombinowany interferon $\alpha$ 2b
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy ( <i>Rybonucleic Acid</i> )
<b>SVR</b>	Trwała odpowiedź wirusologiczna ( <i>Sustained Virologic Response</i> )
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny Program Zdrowotny
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</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), związanych z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, treatment naive) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, treatment experienced) o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym w dwóch scenariuszach:

- aktualnym, w którym założono, że finansowanie terapii przewlekłego WZW C pozostanie na obecnych zasadach,
- prognozowanym, w którym założono poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia schematem trójlekowym z boceprewirem (zgodnie z projektem programu lekowego przyjęto, że boceprewir refundowany będzie dodatkowo w populacji dorosłych chorych z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 lub u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków na boceprewir, telaprewir i interferony stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, a także wydatków inkrementalnych na diagnostykę w programie lekowym. Ze względu na brak partycypacji pacjenta w kosztach terapii, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zużycie leków finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.2. oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych z serwisu IKAR pro zgodnych z odpowiednimi komunikatami NFZ dotyczącymi informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych według kodu EAN. Długości poszczególnych schematów leczenia oszacowano w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej oraz przeglądu systematycznego dla boceprewiru. Liczbę przeciętnej długości kursów terapii boceprewirem i pozostałymi lekami oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe oraz przyjęte długości terapii poszczególnych schematów. Założono przy tym, że rozpowszechnienie boceprewiru w populacji docelowej wyniesie 100%. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie treści programu lekowego B.2.



## ■ Wyniki

### *Realizacja świadczeń*

Liczba pełnych średnich terapii zrealizowanych w populacji docelowej z zastosowaniem boceprewiru wyniesie ok. 481.

### *Scenariusz aktualny*

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym na peginterferony  $\alpha$  stosowane w programie lekowym leczenia chorych z WZW C wyniosą około 97,0 mln zł dla każdego roku analizy. Koszty leczenia boceprewirem oszacowano natomiast na poziomie 33,9 mln zł zarówno w roku 2015 jak i 2016. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem programu lekowego wyniosą ok. 184,2 mln zł dla każdego roku analizy.

### *Scenariusz prognozowany i wydatki inkrementalne*



Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym na peginterferony  $\alpha$  stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, [redacted] wyniosą [redacted] dla każdego roku analizy. Koszty związane z refundacją boceprewiru oszacowano na poziomie [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW C wynikających z poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem w populacji docelowej oszacowano na ok [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku, w tym koszty leczenia boceprewirem równe około [redacted] w 2015 i tyle samo w 2016 roku. Koszty diagnostyki w programie leczenia WZW C spadną o ok 0,23 mln zł w rocznie.



Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym na peginterferony  $\alpha$  stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C [redacted] wyniosą około [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku. Koszty związane z refundacją boceprewiru oszacowano na poziomie około [redacted] dla każdego roku analizy.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW C wynikających z poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem w populacji docelowej oszacowano na ok [redacted] dla każdego roku analizy, w tym koszty leczenia boceprewirem na ok [redacted] dla każdego roku. Koszty diagnostyki w programie leczenia WZW C spadną o ok 0,23 mln zł w rocznie.



## ■ Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że poszerzenie populacji objętej leczeniem boceprewirem w zakładanym kształcie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak pamiętać, że pozwoli ono na udostępnienie pacjentom z przewlekłym WZW C i genotypem 1 wirusa: po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 w skali Scheuera, uprzednio nieleczonych z genotypem C/T oraz zwłóknieniem 2–4 w skali Scheuera opcji terapeutycznej, która realnie zwiększa ich szanse na eliminację wirusa oraz może prowadzić do opóźnienia wystąpienia odległych powikłań. Skuteczna terapia WZW C redukuje do minimum ryzyko powikłań zakażenia, w tym tak poważnych i kosztownych komplikacji jak rak wątrobowokomórkowy lub przeszczep wątroby.

# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia), związanych z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (TN, treatment naive) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE, treatment experienced) o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

## 1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to choroba wywołana przetrwałym zakażeniem wirusem HCV (*Hepatitis C Virus*), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. Zakażenie HCV przebiega typowo w sposób bezobjawowy, stąd większość osób nie jest świadoma nosicielstwa i pozostaje w stanie niezdiagnozowanym przez wiele lat. [1] Szacuje się, że u ok. 75–85% osób zakażonych wirusem HCV dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowokomórkowego (HCC).

Według WHO na świecie żyje ok. 170 mln osób zarażonych wirusem HCV, co stanowi 3% całkowitej populacji, natomiast na terenie Europy wartość ta waha się w przedziale od 2–5 milionów. [2] W Polsce liczbę zarażonych WZW typu C szacuje się na 750 tys., przy czym corocznie diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań. [3, 4] Według danych epidemiologicznych w 2013 roku zdiagnozowano 2692 nowych zachorowań, co odpowiadało zapadalności na poziomie 6,99/100 tys. mieszkańców. [5] Zapadalność na WZW C jak i rozwój choroby do formy przewlekłej jest zróżnicowane w zależności od wieku oraz płci. Współczynniki zachorowalności wskazują na zdecydowanie wyższe ryzyko zachorowania wśród mężczyzn niż wśród kobiet oraz głównie w grupie wiekowej od 50 do 54 lat. [6]

Schematy leczenia chorób wywołanych HCV są systematycznie modyfikowane, a ze względu na brak możliwej profilaktyki w postaci szczepień dąży się do jak najwcześniejszego wykrycia i leczenia

choroby. [7] Skuteczne leczenie prowadzi do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), definiowanej jako brak HCV-RNA w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia terapii.[8]

### 1.3. Stan aktualny

#### 1.3.1. Rozwiązania systemowe

Leczenie przewlekłego WZW C w Polsce finansowane jest z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) od 2004 roku: do czerwca 2012 roku w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ, w tym do marca 2011 roku obowiązywał wspólny program leczenia przewlekłego WZW typu B lub C), natomiast od lipca 2012 w ramach Programu Lekowego (PL) „Leczenie przewlekłego WZW typu C”.

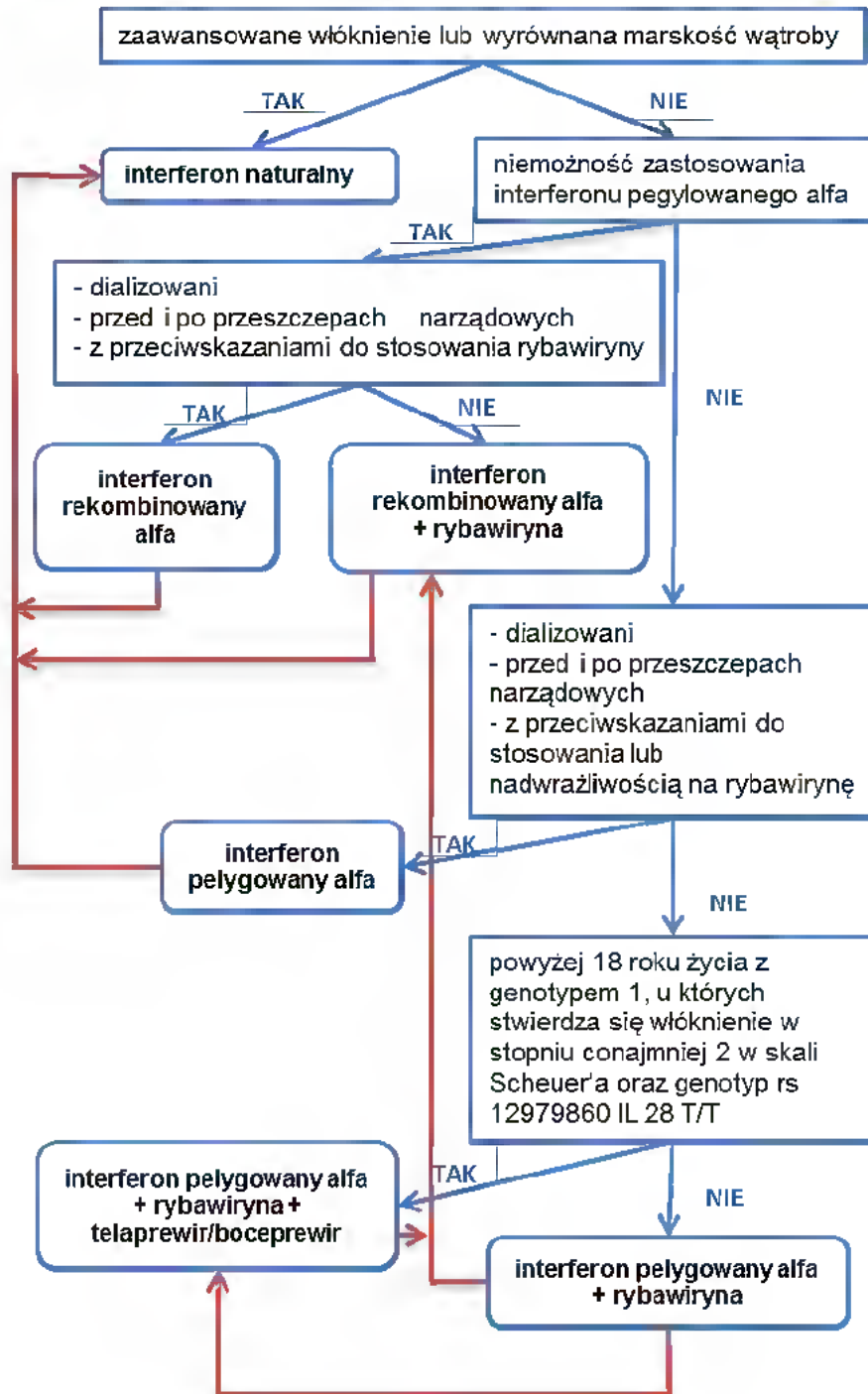
Wspomniany PL ukierunkowany jest na leczenie przewlekłego WZW C, a jego celem jest wydłużenie czasu przeżycia chorych, zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HCV, uzyskanie remisji choroby, a także poprawa jakości życia.

Do programu kwalifikowane są osoby w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe WZW C, u których stwierdzono obecność wirusii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i zwłóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby, a także chorzy powyżej 3. roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV. Kryteriami wykluczenia z PL są m.in. niewyrównana marskość wątroby, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy. [9]

Leczeniem pierwszego rzutu, przy braku przeciwwskazań, są interferony pegylowane  $\alpha$  skojarzone z rybawiryną (w przypadku świadczeniobiorców w wieku do 18. roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany lub rekombinowany  $\alpha 2b$ ) lub, u chorych z wirusem o genotypie 1, u których stwierdza się genotyp rs 12979860 IL 28 T/T, terapia trójlekowa boceprewirem lub telaprewirem w skojarzeniu z interferonami pegylowanymi  $\alpha$  i rybawiryną. Leczenie trwa standardowo 24 tygodnie w przypadku zakażenia wirusem o genotypach 2 i 3 oraz 48 tygodni w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 i 4. W przypadku przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz braku skuteczności wcześniejszej terapii dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów  $\alpha$  w terapii dwulekowej z rybawiryną lub w monoterapii (interferony rekombinowane  $\alpha$  lub interferon naturalny  $\alpha$ ). [10]

Terapia trójlekowa trwa od 24 do 48 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. W przypadku stosowania terapii boceprewirem przez pierwsze 4 tygodnie terapii pacjenci otrzymują tylko interferony pegylowane  $\alpha$  i rybawirynę, a następnie włączany jest dodatkowo boceprewir, natomiast w przypadku schematu z telaprewirem przez pierwsze 12 tygodni terapii stosowane są trzy leki, a następnie pacjenci otrzymują tylko interferon pegylowany  $\alpha$  i rybawirynę.

Rysunek 1. Możliwe schematy leczenia (kolorem czerwonym zmiana terapii w przypadku niepowodzenia leczenia)



W szczególności, do terapii trójlekowej interferonem pelygowanym alfa, rybawiryną i telaprewirem/boceprewirem kwalifikują się pacjenci:

- powyżej 18 roku życia z genotypem 1, u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera:
  - po niepowodzeniu leczeniem interferonem pegylowanym i rybawiryną, z przerwaniem leczenia po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej,

- o z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie),
  - o z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu),
  - o z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).
- powyżej 18 roku życia z genotypem 1 uprzednio nieleczeni:
    - o u których stwierdza się włóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz genotyp rs 12979860 IL 28 T/T.

### 1.3.2. Wydatki

W ramach PL aktualnie finansowane są następujące substancje czynne: interferon pegylowany  $\alpha 2a$  i  $\alpha 2b$ , interferon rekombinowany  $\alpha 2a$  i  $\alpha 2b$ , interferon naturalny, boceprewir, telaprewir oraz rybawiryna. Ze względu na fakt, iż interferony refundowane są zarówno w programie lekowym leczenia WZW B jak i WZW C, a koszty refundacji raportowane są łącznie dla obu wskazań, nie jest możliwe określenie dokładnych wydatków w ramach programu leczenia WZW C. Dodatkowo raportowane wartości sprzedaży dla interferonu rekombinowanego dotyczą chemioterapii oraz programów lekowych, stąd przedstawiona wartość sprzedaży interferonu  $\alpha$  uwzględnia również chemioterapię (jednak koszty ponoszone na finansowanie tych substancji są relatywnie niewielkie).

W celu oszacowania sprzedaży peginterferonu alfa w WZW C skorzystano z odsetka zużycia tej substancji w WZW C spośród całego zużycia w programach lekowych, wynoszącego ok 76% (rozdz. 2.4.3.1). Kwotę przeznaczoną na refundację substancji stosowanych w ramach programów leczenia przewlekłego WZW C w 2014 roku oszacowano przeskalowując sprzedaż od stycznia do kwietnia 2014 do całego roku. Łączne aktualne wydatki NFZ oszacowano na 158 mln zł, z czego 87 mln zł to koszty refundacji interferonów pegylowanych  $\alpha$  [10].

**Tabela 1.**  
Aktualne wydatki płatnika ponoszone na finansowanie substancji w ramach programu leczenia WZW C (dla interferonu rekombinowanego wartości z leczenia WZW B i chemioterapii)

Substancja	2014
Interferon alfa	2 320 133 zł
Interferon rekombinowany alfa <sup>a)</sup>	3 720 019 zł
Interferon alfa-2A	2 354 001 zł
Interferon alfa-2B	1 366 018 zł



Substancja	2014
<b>Peginterferon alfa</b>	<b>87 391 423 zł</b>
Peginterferon alfa-2A	68 331 188 zł
Peginterferon alfa-2B	19 060 235 zł
<b>Boceprewir</b>	<b>24 690 690 zł</b>
<b>Rybawiryna</b>	<b>850 zł</b>
<b>Telaprewir</b>	<b>39 451 819 zł</b>
<b>Razem</b>	<b>157 574 935 zł</b>

a) Wartość uwzględnia również chemioterapię

Obecnie, płatnik nie ponosi żadnych kosztów na leczenie pacjentów preparatem Victrelis wśród dorosłych pacjentów z genotypem 1:

- pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub
- po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0 lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera.

Wydatki związane z zastosowaniem tej terapii wśród populacji w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w ramach programu leczenia przewlekłego WZW C w 2014 roku oszacowano na podstawie zużycia peginterferonów w WZW C (2.4.3) — ze względu na to, że kwalifikacja do leczenia boceprewirem populacji docelowej obejmuje chorych, którzy stosują terapię dwulekową, metodyka pozwalająca na obliczenie aktualnej liczby pacjentoterapii docelowej jest taka sama jak sposób wyodrębniania populacji docelowej z terapii dwulekowej w scenariuszu prognozowanym (2.4.3.3). Mając obliczoną liczbę WOT terapii dwulekowej peginterferonami, wśród obydwóch grup populacji docelowej w ostatnim kwartale tj. od stycznia do kwietnia 2014, mnożąc otrzymane wielkości (przeskalowane do całego roku) przez tygodniowy koszt terapii dwulekowej peginterferonami, oszacowano aktualne wydatki związane z leczeniem populacji wskazanej we wniosku. (Tabela 2)

**Tabela 2.**

**Aktualne wydatki związane z leczeniem populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym terapia dwulekowa**

Terapia dwulekowa	2014
Peginterferon alfa-2A	9 933 915 zł
Peginterferon alfa-2B	3 183 629 zł

Wydatki ponoszone na diagnostykę w programie lekowym B.2. uzyskano Uchwały Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r (dane za rok 2014 są w jeszcze niedostępne). Liczbę wykonanych świadczeń dla kodu 03.0000.302.02 („PROGRAM LEKOWY - LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

TYPU C<sup>7</sup>) przemnożono przez 52 (wartość punktu w leczeniu szpitalnym) uzyskując koszty w wysokości 6 046 433 zł, w tym wydatki na leczenie populacji docelowej wynoszą 1,25 mln zł.

Podsumowując, obecne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów z WZW C w ramach programu lekowego kształtują się na poziomie ok. 163,6 mln zł.

#### 1.4. Technologia oceniana

Boceprewir został zarejestrowany w Europie w lipcu 2011 roku [11]. Lek dostępny jest pod nazwą handlową Victrelis w postaci tabletek doustnych zawierających 200 mg substancji czynnej.

Preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych z przewlekłym WZW C o genotypie 1 HCV, ze skompensowaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Boceprewir stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  i RBV.[12]

Boceprewir podawany jest doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę (dawka dobową 2 400 mg). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 3). Terapię należy przerwać:

- w 8. tygodniu leczenia, jeśli w 8. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 1000 j.m./ml,
- w 12. tygodniu leczenia, jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru HCV RNA wynoszący co najmniej 100 j.m./ml. [12]

Tabela 3.  
Czas trwania terapii boceprewirem

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV-RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
<b>Pacjenci bez marskości wątroby</b>			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV + BOC przez 24 tyg. (do 28 tyg.)</li> </ul>
	TAK	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV + BOC przez 32 tyg. (do 36. tyg.), a następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 12 tyg. (do 48 tyg.)</li> </ul>
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV + BOC przez 32 tyg. (do 36 tyg.), a następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 12 tyg. (do 48 tyg.)</li> </ul>
	TAK	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie)</li> </ul> lub w przypadku złej tolerancji leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fazę BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV skrócić do 32 tygodni a następnie PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez ostatnie 12 tygodni</li> </ul>
<b>Pacjenci z marskością wątroby</b>			
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	–	–	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV + BOC przez 44 tyg. (nie krócej niż 32 tyg.)</li> </ul> lub w przypadku złej tolerancji leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>• fazę PegIFN<math>\alpha</math> + RBV + BOC skrócić do 32 tyg. a następnie PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez ostatnie 12 tyg.</li> </ul>

## 1.5. Alternatywne interwencje

W warunkach polskich alternatywą dla zastosowania boceprewiru w terapii PegIFN $\alpha$  + RBV + BOC u pacjentów z przewlekłym WZW C i genotypem 1 jest terapia skojarzona interferonem  $\alpha$  (pegylowanym lub naturalnym) i rybawiryną, terapia trójlekowa PegIFN $\alpha$  + RBV + TEL lub monoterapia interferonem  $\alpha$ . Bezpośrednim komparatorem dla terapii z zastosowaniem boceprewiru nie jest natomiast leczenie oparte o interferon rekombinowany  $\alpha$ , ze względu na fakt, że preparaty interferonu rekombinowanego  $\alpha$  stosowane są w przypadku przeciwwskazań dla terapii interferonem pegylowanym  $\alpha$  (w skojarzeniu z którym podawany jest boceprewir). Dodatkowo, ze względu na kształt programu leczenia przewlekłego WZW C, interferon naturalny  $\alpha$  może być alternatywą dla zastosowania terapii skojarzonej opartej o interferon pegylowany  $\alpha$  wyłącznie w wyjątkowych przypadkach. Wobec powyższego, realną alternatywą dla terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru jest zatem terapia interferonem pegylowanym  $\alpha$  (standardowo realizowana w schemacie dwulekowym) oraz terapia PegIFN $\alpha$  + RBV + TEL.



Czas trwania terapii skojarzonej PegIFN $\alpha$  + RBV oraz dawki leków uzależnione są od genotypu wirusa HCV oraz uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach. W przypadku, gdy czynnikiem etiologicznym jest wirus o genotypie 1 lub 4, czas trwania leczenia powinien wynosić:

- 24 tyg. przy niskim wyjściowym poziomie wirerii oraz niewykrywalnym HCV-RNA po 4 i 24 tyg.,
- 48 tyg. u pacjentów, u których stwierdzono zanik HCV-RNA po 12 tyg.,
- 72 tyg. u pacjentów, u których po 12 tyg. stwierdzono jedynie redukcję wirerii o co najmniej 2 log<sub>10</sub> oraz zanik wirerii po 24 tyg.

Czas trwania terapii skojarzonej PegIFN $\alpha$  + RBV + TEL zależy od statusu leczenia pacjenta:

- świadczeniobiorcy uprzednio nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii:
  - z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia — całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie,
  - z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml — całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni;
- świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii:
  - świadczeniobiorcy z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia — czas leczenia wynosi 48 tygodni.

W przypadku terapii skojarzonej PegIFN $\alpha$  + RBV + BOC długość leczenia prezentuje się następująco:

- u świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby długość terapii wynosi 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową (czas nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie; ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryne).
- u chorych:
  - u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia,
  - z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log<sub>10</sub> (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia,
  - wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne

leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawiryne.

## 1.6. Zastępowanie alternatywnych interwencji

Boceprewir stosowany jest wyłącznie w schemacie terapii skojarzonej z peginterferonem  $\alpha$  i rybawiryną, w związku z czym sam lek nie będzie, w sensie ścisłym, zastępował żadnej z obecnie refundowanych terapii. Zgodnie ze wskazaniami określonymi w rozdziale 1.5, terapia trójlekowa PegIFN $\alpha$  + RBV + BOC jest natomiast alternatywą dla schematów PegIFN $\alpha$  + RBV oraz PegIFN $\alpha$  + RBV + TEL i w przypadku poszerzenia obszaru refundacji boceprewiru będzie zastępował schemat dwulekowy również w populacji docelowej. Ze względu na istotnie wyższą skuteczność terapii trójlekowej w porównaniu z terapią dwulekową [13], w opracowaniu założono, że schemat PegIFN $\alpha$  + RBV + BOC będzie leczeniem pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów, którzy spełnią będą kryteria do jego stosowania.

Schematy podawania PegIFN $\alpha$  + RBV różnią się w zależności od tego czy leki te stosowane są w terapii dwulekowej, czy w trójlekowej w skojarzeniu z BOC bądź TEL. Przeciętną długość stosowania PegIFN $\alpha$  + RBV w skojarzeniu z BOC wyznaczono na podstawie danych z badań randomizowanych. W porównaniu z terapią dwulekową zużycie PegIFN $\alpha$  + RBV w skojarzeniu z BOC jest o 1-11% mniejsze (krótszy czas terapii). Przekładać się to będzie na oszczędności w kosztach PegIFN $\alpha$  + RBV w przypadku stosowania terapii trójlekowej. Szczegóły dotyczące danych źródłowych na podstawie których oszacowano przeciętny czas trwania terapii dwu- i trójlekowej oraz obliczenia przedstawiono w 2.4.2.

## 1.7. Założenia analizy

- Analizę przeprowadzono w dwóch scenariuszach:
  - aktualnym, w którym założono, że finansowanie terapii przewlekłego WZW C pozostanie na obecnych zasadach,
  - prognozowanym, w którym założono poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia schematem trójlekowym z boceprewirem (zgodnie z projektem programu lekowego przyjęto, że boceprewir refundowany będzie dodatkowo w populacji dorosłych chorych z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 lub u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera).
- Wyniki analizy przedstawiono w postaci wydatków na boceprewir, telaprewir i interferony stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, a także wydatków inkrementalnych na diagnostykę w programie lekowym.
- Ze względu na brak partycypacji pacjenta w kosztach terapii, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

- Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016) – uzasadnienie znajduje się w rozdz. 2.3.
- Założono, że poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia boceprewirem nastąpi w styczniu 2015.
- Głównymi źródłami danych na podstawie których przeprowadzono prognozy liczby pacjentoterapii w obu scenariuszach są dane sprzedażowe interferonów pegylownych  $\alpha$ , rekombinowanych  $\alpha$  oraz naturalnego  $\alpha$ , rybawiryny i inhibitorów proteazy w okresie lipiec 2012–marzec 2014 (dane sprzedażowe zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [10] zgodne z odpowiednimi komunikatami NFZ dotyczącymi liczby zrefundowanych opakowań po kodach EAN) oraz informacje ze sprawozdań NFZ dotyczące wydatków na leki finansowane w ramach TPZ/PL.
- W obu scenariuszach przyjęto stałą w czasie liczbę pacjentoterapii dwulekowej w ramach programu lekowego – konieczność wystąpienia zwłóknienia wątroby jako warunku kwalifikacji do terapii WZW C w ramach programu NFZ implikuje, że przy relatywnie wolno postępujących zmianach chorobowych nawet ewentualne zwiększenie wykrywalności WZW C w przyszłych latach, nie zmieni w najbliższym okresie w sposób istotny liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie (z manifestującym się przewlekłym WZW C i istotnym klinicznie zwłóknieniem wątroby).
- Założono, że liczba pacjentoterapii schematem trójlekowym boceprewirem lub telaprewirem w populacji obecnie objętej finansowaniem tych technologii będzie stała w czasie. Finansowanie tych terapii rozpoczęło się w drugiej połowie 2013 roku, zatem nie jest wykluczony wzrost zużycia tych substancji. Jednak ze względu na fakt, iż pacjenci Ci są w identyczny sposób leczeni w scenariuszu prognozowanym, gdzie cena boceprewiru jest niższa, generuje to dodatkowe oszczędności dla płatnika. Zatem ewentualne zaniżenie liczby pacjentów leczonych schematem trójlekowym z BOC w scenariuszu aktualnym zawyża koszty inkrementalne, czyniąc powyższe założenie konserwatywnym.
- W analizie założono, iż pacjenci będą się leczyć najskuteczniejszą z możliwych opcji terapeutycznych. W szczególności oznacza to, że rozpowszechnienie boceprewiru w populacji docelowej wyniesie 100%. Jest to założenie konserwatywne, zawyżające koszty inkrementalne.
- Założono, że odsetek zużycia PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C jest stały w czasie (substancja jest również finansowana w WZW B).
- Dawkowanie leków przyjęto na podstawie treści programu lekowego B.2. Dawkowanie telaprewiru, rybawiryny, interferonu naturalnego i rekombinowanego nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy (koszt rybawiryny jest wliczony w koszt peginterferonów, zużycie pozostałych substancji jest taki sam w obu scenariuszach). Dawkowanie boceprewiru jest ściśle określone, natomiast dawki peginterferonów określono na podstawie rzeczywistego ich zużycia zakładając, iż jedna fiolka leku odpowiada jednej tygodniowej terapii.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 4.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej	Przegląd Systematyczny, Analiza ekonomiczna, IKAR pro	[10]
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	Zapis PL, charakterystyki produktów leczniczych	[9, 12, 14–18]
	Zużycie substancji	IKAR pro	[10]
Koszty	Leki	IKAR pro	[10]
	Diagnostyka	Zapis PL, Zarządzenie Prezesa NFZ z dn. 7 kwietnia 2014 r.	[9, 19]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. W analizie uwzględniono wszystkie leki finansowane w ramach programu lekowego B.2.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową niniejszej analizy.
2. Na podstawie raportu SMPT oraz zużycia peginterferonów alfa oszacowano rozkład zużycia PegIFN $\alpha$  2a (WZW C versus WZW B).
3. Na podstawie dawkowania leków oraz danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów finansowanych w ramach WZW C wyznaczono liczbę tygodni terapii (WOT) dla każdej z analizowanych substancji (kwartalnie) od 2012 roku (rozpoczęcie finansowania WZW C w ramach programu lekowego) i przeprowadzono prognozę tych wartości do końca horyzontu czasowego analizy (tj. do końca 2016 roku).
4. Wykorzystując średnie długości terapii stosowanych w programie leczenia chorych z WZW C, na podstawie liczby WOT, oszacowano liczbę pacjentoterapii w schematach dwulekowych oraz trójlekowych w scenariuszu aktualnym w latach 2015–2016.
5. Korzystając z wyznaczonej struktury populacji (rodzaj genotypu, zaawansowanie choroby) wyznaczono liczbę pacjentoterapii dwulekowej i trójlekowej w scenariuszu prognozowanym, a następnie, wykorzystując średnie długości leczenia danymi schematami, wyznaczono liczbę tygodni terapii (WOT) dla poszczególnych substancji w scenariuszu prognozowanym w latach 2015–2016.
6. Na podstawie cen analizowanych preparatów i przyjętego dawkowania wyznaczono koszty refundacji jednego tygodnia terapii poszczególnymi substancjami.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w latach 2015–2016 związane z finansowaniem leczenia przeciwwirusowego jako iloczyn kosztów jednostkowych (koszt 1 WOT) oraz liczby WOT dla każdej z analizowanych substancji w scenariuszu aktualnym oraz prognozowanym.
8. Obliczono wydatki inkrementalne na leki (różnicę w kwocie refundacji leków między scenariuszami).
9. Obliczono wydatki inkrementalne na diagnostykę jako różnicę w liczbie tygodni terapii między scenariuszami pomnożoną przez ryczałt na diagnostykę w przeliczeniu na tydzień terapii.
10. Obliczono całkowite wydatki inkrementalne, uwzględniające wydatki na leki i diagnostykę.



## 2.2. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na finansowanie boceprewiru oraz wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w analizie (PegIFN $\alpha$ 2a, PegIFN $\alpha$ 2b, rIFN $\alpha$ 2a, rIFN $\alpha$ 2b, IFN $\alpha$  oraz telaprewiru) w ramach programu lekowego i brak partycypacji pacjentów w kosztach terapii, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik publiczny + pacjenci).

Poszerzenie grupy chorych kwalifikujących się do terapii trójlekowej z boceprewirem przełoży się na oszczędności w leczeniu ciężkich powikłań choroby wątroby, jednak oszczędności te najprawdopodobniej nie ujawnią się w okresie prognozy uwzględnionym w niniejszej analizie. W związku z powyższym w analizie uwzględniono wyłącznie koszty płatnika publicznego związane z realizacją programu lekowego.

## 2.3. Horyzont czasowy analizy

Przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015–2016. Analizę opracowano przy założeniu, że zasady i poziom finansowania interferonów  $\alpha$  oraz inhibitorów proteazy pozostaną niezmienione w okresie którego dotyczy prognoza. Przyjęto, że poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia boceprewirem w programie lekowym nastąpi w styczniu 2015.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), 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 [20].

W analizie zakłada się, że terapia boceprewirem skojarzona z interferonem pegylowanym  $\alpha$  i rybawiryną będzie leczeniem pierwszego rzutu wśród pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do jej stosowania, dlatego też, w przypadku podjęcia decyzji o poszerzeniu populacji objętej leczeniem boceprewirem, stabilizacja zużycia leku w sposób ścisły będzie związana ze zużyciem aktualnie refundowanych interwencji. Ponadto, przy relatywnie wolno postępujących zmianach chorobowych nawet ewentualne zwiększenie wykrywalności WZW C w przyszłych latach, nie zmieni w sposób istotny liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie.

Ponieważ terapia w programie lekowym B.2. trwa krócej niż rok, założono, że liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii boceprewirem ustabilizuje się w drugim roku finansowania leku. Zatem dwuletni horyzont czasowy jest odpowiedni.

## 2.4. Zużycie zasobów

### 2.4.1. Dawkowanie

Tabela 5.  
Dawkowanie na podstawie zapisu PL oraz charakterystyk produktów leczniczych [9, 12, 14–18]

Preparat	Rodzaj terapii	Dawka	Uwaga
<b>Peginterferony <math>\alpha</math></b>			
PegIFN $\alpha$ 2a	Terapia skojarzona z rybawiryną lub w monoterapii	180 $\mu$ g	-
		135 $\mu$ g	U świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL częściowej redukcji dawki [16]
		90 $\mu$ g	U świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL częściowej redukcji dawki [16]
PegIFN $\alpha$ 2b	Terapia skojarzona z rybawiryną	1,5 $\mu$ g/kg masy ciała / tydzień	Świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia
		60 $\mu$ g/m <sup>2</sup> powierzchni ciała / tydzień	Świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia
	Monoterapia	0,5 $\mu$ g/kg masy ciała / tydzień 1,0 $\mu$ g/kg masy ciała / tydzień	W zależności od zaleceń
<b>Interferony rekombinowane <math>\alpha</math></b>			
rIFN $\alpha$ 2a	Terapia skojarzona z rybawiryną	3 (do 4,5 dla rIFN $\alpha$ 2a) mln j.m. 3 razy w tygodniu przez 6 mc	Powyżej 18 roku życia zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [17, 18]. Poniżej 18 roku życia; od 3 do 18 roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa-2b) – 3 mln j.m./m <sup>2</sup> powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego
rIFN $\alpha$ 2b	Monoterapia	3 do (6 dla rIFN $\alpha$ 2a) mln j.m. 3 razy w tygodniu przez 6 mc; jeśli wskazana jest dawka podtrzymują c 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu przez 6 mc	
Interferon $\alpha$	Monoterapia	~3 mln j. m./dobę, 3 razy w tygodniu	Dawkowanie i czas trwania leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [15]

Preparat	Rodzaj terapii	Dawka	Uwaga
Rybawiryne	Terapia skojarzona z interferonem pegylowanym alfa-2a	1000 mg/dobę	Genotyp 1 lub 4, dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg
		1200 mg/dobę	Genotyp 1 lub 4, świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg
		800 mg/dobę	Genotyp 2 lub 3
	Terapia skojarzona z interferonem pegylowanym alfa-2b	-800 mg/dobę dla osób poniżej 65 kg, 1000 mg/dobę dla 65-80 kg, 1200 mg/dobę dla 81-105 kg i 1400 mg/dobę powyżej 105 kg	Zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL interferonu pegylowanego alfa-2b [14]
		1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych	Dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała poniżej 75 kg
		1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych	Dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała równej lub powyżej 75 kg
Telaprewir	Terapia skojarzona	15 mg/kg masy ciała / dobę	Dla świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia.
		1125 mg 2 x dziennie	Alternatywnie 750 mg 3 x dziennie (po 2 tabletki co ok. 8 godzin)
Boceprewir	Terapia skojarzona	800 mg, podawany doustnie 3x dobę	Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego boceprewir wynosi 2400 mg. Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego boceprewir wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej

### Dawkowanie przyjęte w analizie

Na podstawie powyższych informacji oraz charakterystyk produktów leczniczych poszczególnych preparatów założono, że każda zrefundowana fiołka PegIFN $\alpha$ 2a oraz PegIFN $\alpha$ 2b odpowiada jednej tygodniowej terapii, uwzględniając tym samym różnice w dawkowaniu peginterferonów  $\alpha$ . Korzystając z danych sprzedażowych peginterferonów za okres lipiec 2012–marzec 2014, oszacowano średnie ważone dawki przypadające na 1 tydzień terapii tymi substancjami — średnia tygodniowa dawka PegIFN $\alpha$ 2a to ok. 173 mcg, natomiast PegIFN $\alpha$ 2b ok. 102 mcg.

Dla interferonów rekombinowanych oraz naturalnego  $\alpha$  założono, że tygodniowa terapia odpowiada zużyciu 3 x 3 mln j.m. Dzienną dawkę rybawiryne przyjęto na poziomie 1000 mg, natomiast dzienną dawkę telaprewiru i boceprewiru odpowiednio na 2250 mg i 2400 mg. Analiza wrażliwości uwzględnia również dzienną dawkę rybawiryne równą 1200 mg.

Tabela 6.  
Średnie tygodniowe dawki substancji przyjęte w analizie

Substancja	Średnia tygodniowa dawka
PegIFN $\alpha$ 2a	173 mcg



Substancja	Średnia tygodniowa dawka
PegIFN $\alpha$ 2b	102 mcg
Interferon rekombinowany	9 mln j.m.
Rybawiryna	1000 mg x 7
Telaprewir	2250 mg x 7
Boceprewir	2400 mg x 7

## 2.4.2. Długość terapii

### 2.4.2.1. Długość terapii w schemacie dwulekowym

#### Długość trwania terapii na podstawie projektu programu lekowego

Zgodnie z treścią programu lekowego, czas terapii dla leczenia skojarzonego z **interferonem pegylowanym alfa-2a i alfa-2b** powinien wynosić:

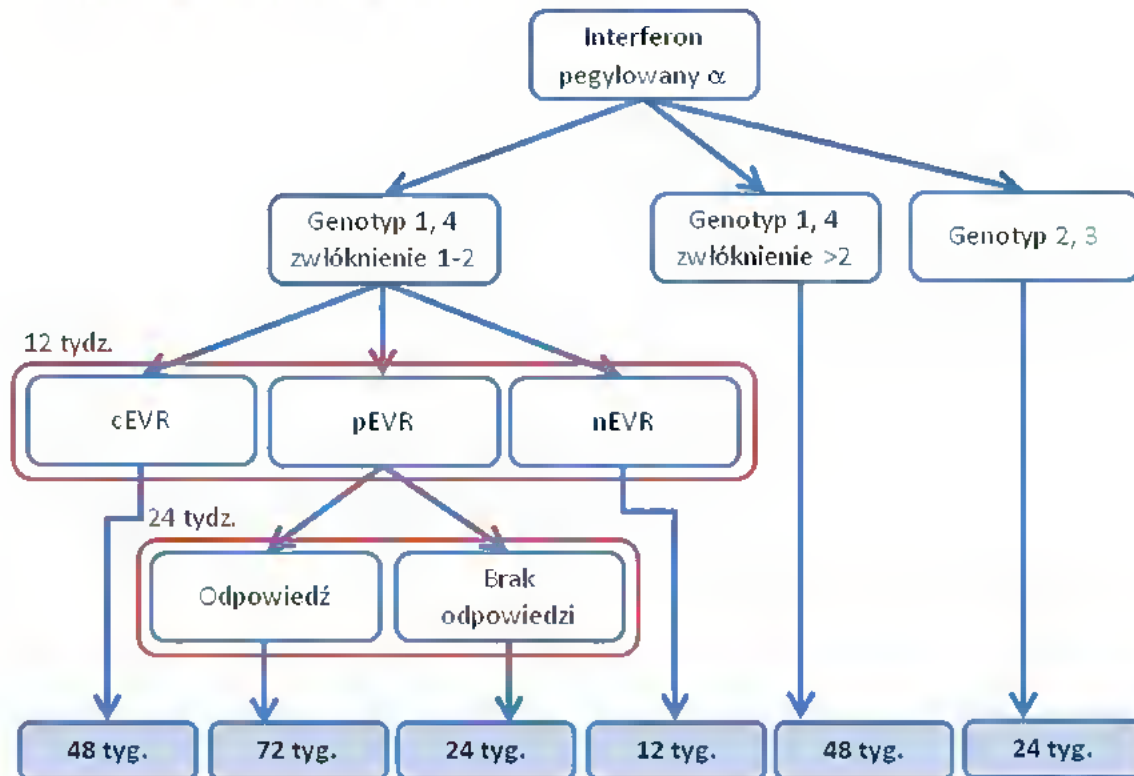
- genotyp 1 lub 4:
  - 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA,
  - dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:
    - niskie wyjściowe miano wirusa (w przypadku terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a  $\leq 800\ 000$  j.m./ml, natomiast w leczeniu interferonem pegylowanym alfa-2b:  $< 600\ 000$  j.m./ml),
    - brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia,
    - brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia;
  - 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2  $\log_{10}$  i zanika po 24 tygodniach leczenia;
- genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie,
- niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni,
- niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HBV i HCV - 48 tygodni.

Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuera, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:

- po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2  $\log_{10}$  względem wartości wyjściowej,
- po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2  $\log_{10}$  względem wartości wyjściowej.

Ponadto, u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuera lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni. (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Czas trwania terapii interferonem pegylowanym  $\alpha$  w PL



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

### Średnia długość terapii dwulekowej w poszczególnych subpopulacjach

Oszacowanie przeciętnej długości terapii pacjentów z genotypem 1 HCV (także z genotypem 4 HCV) wymaga znajomości prawdopodobieństwa osiągnięcia cEVR, pEVR oraz odpowiedzi w 24. tygodniu terapii u pacjentów, u których osiągnięto pEVR. Dane takie uzyskano z systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej stanowiącej element raportu HTA oceniającego PegIFN $\alpha$ 2b + RBV. Podsumowanie danych zawarto w kolejnej tabeli (Tabela 7). Prawdopodobieństwa cEVR oraz pEVR pochodzą z badań w których brali udział pacjenci zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV, a warunkowe prawdopodobieństwo odpowiedzi w 24. tygodniu terapii – z badania przeprowadzonego na wcześniej nieleczonych pacjentach z genotypem 1.

Tabela 7.  
Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej

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

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

W badaniach nie przedstawiano danych umożliwiających uwzględnienie w obliczeniach możliwość skrócenia terapii do 24 tygodni u pacjentów z niskim początkowym mianem wirusa oraz bez obecności wirusa we krwi w 4. i 24. tygodniu terapii, co skutkuje zawyżeniem długości terapii PegIFN $\alpha$  + RBV. Pacjenci bez marskości wątroby zakażeni genotypem 1 HCV leczeni są przeciętnie przez 40,8 tygodni, jeżeli stosują PegIFN $\alpha$ 2a + RBV oraz przeciętnie 39,7 tygodni, jeżeli stosują PegIFN $\alpha$ 2b + RBV. Pacjenci z marskością wątroby leczeni są przez 43 tygodnie. (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW-C

Genotyp	Stopień zwłóknienia	PegIFN $\alpha$ 2b + RBV [tyg.]	PegIFN $\alpha$ 2a + RBC [tyg.]
1	1, 2	38,9	40,3
	3, 4	43,0	43,0
2, 3	dowolny	24,0	24,0
4	1, 2	40,3	41,6
	3, 4	47,6	47,6
1	1-3	39,7	40,8
	1-4	39,9	41,0

Ponadto, wykorzystując rozkład genotypów wirusa wśród chorych z WZW C oszacowano średnie długości terapii dwulekowej wśród następujących subpopulacji:

- osoby zakażone wirusem typu 2-4: czas trwania terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a wynosi 39,9 tygodni, interferonem pegylowanym alfa-2a — 40,4 tygodni,
- osoby zakażone wirusem typu 1: czas trwania terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a wynosi 39,9 tygodni, interferonem pegylowanym alfa-2a — 40,9 tygodni.

Na potrzeby analizy oszacowano również średnie długości terapii dwulekowej z uwzględnieniem osób uprzednio nieleczonych interferonami pegylowanymi oraz chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Ze względu na ograniczenia wynikające z braku danych przyjęto, że średnie czasy trwania terapii z powyższej tabeli (Tabela 8) rozkładają się tak samo we wspomnianych subpopulacjach niezależnie od genotypu występowania genotypu: C/T, T/T. Ponadto założono, że średni czas trwania terapii wśród osób ze stopniem zwłóknienia F0 i genotypem 1 jest taki sam jak średnia długość terapii wśród osób z genotypem 1 i zwłóknieniem F1. Wyniki oszacowań zamieszczono poniżej.

**Tabela 9.**  
Długości terapii dwulekowej wśród wybranej subpopulacji

Genotyp	Status terapii	Stopień zwłóknienia	PegIFN $\alpha$ + RBV <sup>a</sup>	PegIFN $\alpha$ + RBV
1	Uprzednio nieleczeni z genotypem C/T	F2-F4	39,9	40,9
	Po niepowodzeniu terapii	F0-F1	39	40

### 2.4.2.2. Długość terapii w schemacie trójlekowym

#### Schemat z boceprewirem

Zgodnie z zasadami rejestracyjnymi leku zastosowanie boceprewiru jest poprzedzone czterotygodniowym cyklem terapii dwulekowej, określanym jako faza wprowadzająca (lead-in). Polega ona na zastosowaniu interferonu pegylowanego alfa w skojarzeniu z rybawiryną. Obniżenie wirerii w tym okresie ma zapobiegać powstawaniu lekooporności na boceprewir.

U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni (po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową). U tych osób, czas trwania terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia boceprewirem (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zmiany schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy (interferon pegylowany alfa oraz rybawiryna).

Pacjenci:

- u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia,
- z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log<sub>10</sub> (100-krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia,
- wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne

leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawirynę.

W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia, terapia powinna trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlekową.

Leczenie należy przerwać, jeśli:

- wiremia w 8 tygodniu przekracza 1000 IU/mL,
- wiremia w 12 tygodniu terapii przekracza 100 IU/mL,
- wiremia w 24 tygodniu jest nadal wykrywalna ( $\geq 25$  IU/mL).

Dane na temat średniej długości terapii skojarzonej w tym schemacie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla boceprewiru. [21]

Przy szacowaniu wpływu zastosowania boceprewiru na długość terapii pacjentów z przewlekłym WZW C, wykorzystano dane z randomizowanych badań klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2 — [22, 23] w badaniu klinicznym SPRINT-2 oceniona została skuteczność terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru u pacjentów dotychczas nieleczonych interferonami  $\alpha$ , natomiast w badaniu RESPOND-2 analizowano efektywność terapii u pacjentów uprzednio poddawanych leczeniu interferonami  $\alpha$ .

Wykorzystując rozkład stopni zwióknienia wśród chorych z WZW C (rozdział 11.3.2), obliczono średnie długości leczenia schematem BOC + PegIFN + RBV wśród populacji kwalifikującej się do jej stosowania w scenariuszu aktualnym i prognozowanym — ze względu na brak danych o wystarczającym stopniu szczegółowości założono, że długość terapii wśród osób uprzednio nieleczonych interferonami pegylowanymi z genotypem 1 jest taka sama wśród populacji osób z genotypem rs C/T oraz T/T. Wyznaczony średni czas trwania terapii wynosi 20,4 tygodnia stosowania właściwej terapii trójlekowej i dodatkowo 12,7 tygodnia w fazach lead-in i lead-on.

### Schemat z telaprewirem

Długość terapii pacjentów z przewlekłym WZW C w schemacie trójlekowym z telaprewirem oszacowana została w ramach analizy ekonomicznej dla telaprewiru przedłożonej NICE (Tabela 10). [24]

Tabela 10.  
Długość terapii w schemacie trójlekowym z telaprewirem

Podgrupa pacjentów z genotypem 1 WZW C	TEL	Lead-on
F1-F4	Wcześniej nieleczeni	26,9
	Wcześniej leczeni	38,6

Ze względu na brak wystarczających danych założono, że podane w tabeli wyżej długości leczenia rozkładają się tak samo u chorych z genotypem C/T i T/T. Z tego samego powodu, przy oszacowaniach, nie uwzględniono również podziału ze względu na stopień zwióknienia wątroby.

Wobec powyższego, średnia długość terapii trójlekowej wśród osób kwalifikujących się do leczenia telaprewirem w scenariuszu aktualnym i prognozowanym wynosi 11 tygodni, natomiast średnia długość fazy lead-on — 30 tygodni. Należy nadmienić, że długość terapii telaprewirem nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

### 2.4.3. Zużycie substancji w programie lekowym B.2.

Rynek leków finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.2. (peginterferonów  $\alpha$ , interferonów rekombinowanych  $\alpha$ , interferonu naturalnego, rybawiryny oraz boceprewiru i telaprewiru) przeanalizowano na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych



z serwisu IKAR pro [10] zgodnych z odpowiednimi komunikatami NFZ dotyczącymi informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych według kodu EAN.

#### 2.4.3.1. Zużycie PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C

Spośród rozważanych interwencji, jedynie PegIFN $\alpha$ 2b, telaprewir oraz rybawiryna posiadają wskazania do stosowania wyłącznie w przewlekłym WZW C. PegIFN $\alpha$ 2a, rIFN $\alpha$  oraz IFN $\alpha$  mogą być stosowane zarówno w terapii przewlekłego WZW C, jak i WZW B. PegIFN $\alpha$ , rIFN $\alpha$  i IFN $\alpha$  podawane są w skojarzeniu z RBV lub w monoterapii (w przypadku przeciwwskazań do RBV), natomiast boceprewir i telaprewir tylko w terapii z PegIFN + RBV. Interferon naturalny i interferony rekombinowane  $\alpha$  mogą być ponadto stosowane we wskazaniach innych niż przewlekłe WZW.

W celu oszacowania odsetka PegIFN $\alpha$ 2a stosowanych w leczeniu chorych z WZW C, wykorzystano dane o:

- wartości świadczeń leczenia peginterferonami zaczerpnięte ze sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia 2008–2011 r. wraz z wyceną punktową tych świadczeń z odpowiednich Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne z lat 2008–2011,
- dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych 2006–2011 o rozkładzie stosowania peginterferonów alfa (2a vs 2b) w WZW C,
- średnią długość terapii stosowania peginterferonami.

Na podstawie wartości świadczeń obejmujących leczenie peginterferonami w latach 2008–2011, oraz cen jednostkowych omawianych substancji (koszty te przedstawiono w rozdziale 2.8.1.1), wyznaczono liczbę zrefundowanych jednostek peginterferonów (wyrażonych w mikrogramach) w WZW C w kolejnych latach.

W następnym kroku, aby wyznaczyć liczbę pełnych kursów terapii peginterferonami w kolejnych latach odpowiadającą wyliczonemu zużyciu jednostkowemu, podzielono liczbę sprzedanych jednostek mcg przez średnie dawki tych substancji (informacje na temat średnich dawek zamieszczono w rozdziale 2.4.1).

Tabela 11.  
Sprzedaż całkowita w WOT peginterferonów w latach 2008–2011

Substancja	2008	2009	2010	2011
PegIFN $\alpha$ 2a	87 206	93 488	106 874	108 237
PegIFN $\alpha$ 2b	63 391	59 721	52 386	42 300

Następnie, wiedząc, że 58 % pacjentów w WZW C otrzymuje PegIFN $\alpha$ 2a, natomiast 42% PegIFN $\alpha$ 2b (dane SMPT), z pomocą średniej długości terapii poszczególnymi interferonami obliczono odsetek sprzedaży WOT PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C — wynosi on ok. 74% . Należy mieć na uwadze, iż obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane skumulowane przy widocznym wzroście sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2a w latach 2008–2011.

#### 2.4.3.2. Zużycie substancji w scenariuszu aktualnym

##### Liczba WOT

Na podstawie przyjętego dawkowania analizowanych leków (rozdz. 2.4.1), wykorzystując dane sprzedażowe dotyczące liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów oraz oszacowanego odsetka zużycia PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C (rozdz.2.4.3.1), wyznaczono liczbę tygodni terapii (WOT, *weeks of treatment*) poszczególnymi substancjami w latach 2013 i 2014. Pominięto zużycie 2012, ponieważ raportowanie po kodach EAN w programach lekowych rozpoczęto w lipcu 2012 (wcześniej raporty były przedstawiana dla danej substancji czynnej). Zużycie interferonów naturalnych może być nieco zawyżone ze względu na stosowanie ich również w chemioterapii, jednak nie ma to wpływu na wyniki inkrementalne oraz znikomy wpływ na wydatki całkowite ze względu na niskie zużycie oraz niską cenę tej technologii.

Tabela 12.  
Sprzedaż WOT interferonów  $\alpha$ , rybawiryny oraz inhibitorów proteazy w latach 2013 i 2014

Preparat	2013	2014*
<b>Peginterferony <math>\alpha</math></b>	<b>125 650</b>	<b>28 008</b>
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b>	<b>91 335</b>	<b>20 762</b>
<b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b>	<b>34 315</b>	<b>7 246</b>
<b>Interferony rekombinowane <math>\alpha</math></b>	<b>28 720</b>	<b>8 303</b>
<b>rIFN<math>\alpha</math>2a</b>	<b>17 796</b>	<b>5 290</b>
<b>rIFN<math>\alpha</math>2b</b>	<b>10 925</b>	<b>3 013</b>
<b>Interferon <math>\alpha</math></b>	<b>7 487</b>	<b>2 361</b>

\*Sprzedaż do końca kwietnia 2014

W następnym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży liczby WOT na lata 2015–2016 (horyzont czasowy analizy). Założono przy tym, że miesięczna prognozowana liczba tygodni terapii PegIFN i inhibitorów proteazy będzie się utrzymywać na poziomie liczby WOT z ostatniego miesiąca (tj. założono, że miesięczna liczba WOT w całym horyzoncie czasowym poszczególnych terapii będzie równa liczbie WOT wyznaczonej na podstawie danych sprzedażowych z kwietnia 2014). Postępowanie takie jest uzasadnione faktem, że boceprewir i telaprewir są finansowane dopiero od drugiej połowy 2013 roku, zatem prawdopodobnie rok 2014 będzie czasem stabilizacji liczby pacjentów w programie oraz rozpowszechniania schematów dwulekowych versus trójlekowych. Ze

względu na brak wyraźnego trendu dotyczącego liczby zrefundowanych WOT terapii trójlekowej, ekstrapolacja najaktualniejszych danych dotyczących zużycia substancji wydaje się być słuszna.

W celu przetestowania powyższego założenia oraz jego wpływu na wyniki BIA, w analizie wrażliwości rozważono również następujące scenariusze:

- liczba WOT PegIFN w latach 2015 i 2016 będzie taka, jak w roku 2013; natomiast liczba WOT inhibitorów proteazy w każdym półroczu horyzontu czasowego będzie równa liczbie WOT zrefundowanych w ostatnich dwóch kwartałach 2013 (scenariusz „Dane 2013”);
- miesięczna sprzedaż peginterferonów oraz inhibitorów proteazy będzie się utrzymywać na poziomie średniej z okresu styczeń–kwiecień 2014 (scenariusz „Dane 2014”).

Dla pozostałych substancji, przyjęto prognozę liczby WOT na stałym poziomie na podstawie liczby WOT z ostatnich pełnych 4 kwartałów – prognoza ta nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Założenia stałej sprzedaży oparto na fakcie, że WZW C to choroba przewlekła z relatywnie wolno postępującymi zmianami chorobowymi — nawet ewentualne zwiększenie wykrywalności WZW C w przyszłych latach, nie zmieni w najbliższym okresie w sposób istotny liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie. Zużycie telaprewiru i boceprewiru w scenariuszu aktualnym może być nieco zaniżone, jako że produkty te finansowane są w Polsce stosunkowo od niedawna i być może nie osiągnęły jeszcze stabilizacji na rynku. Ze względu jednak na niższą cenę boceprewiru w scenariuszu prognozowanym, założenie jest to konserwatywne z punktu widzenia kosztów inkrementalnych (pacjenci, którzy leczą się w scenariuszu aktualnym boceprewirem, będą się leczyć tą terapią również w scenariuszu prognozowanym generując oszczędności, natomiast liczba pacjentów leczonych telaprewirem nie wpływa na wyniki inkrementalne).

Wyniki prognozy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Prognoza sprzedaży liczby WOT poszczególnych substancji w WZW C — scenariusz aktualny

Substancja	2015	2016
<b>Peginterferony <math>\alpha</math></b>	<b>133 637</b>	<b>133 637</b>
PegIFN $\alpha$ 2a	94 203	94 203
PegIFN $\alpha$ 2b	39 434	39 434
<b>Inhibitory proteazy</b>	<b>15 121</b>	<b>15 121</b>
Telaprewir	5 435	5 435
Boceprewir	9 686	9 686
<b>Interferony rekombinowane <math>\alpha</math></b>	<b>28 633</b>	<b>28 633</b>
rIFN $\alpha$ 2a	17 414	17 414
rIFN $\alpha$ 2b	11 219	11 219
<b>Interferon <math>\alpha</math></b>	<b>7 516</b>	<b>7 516</b>



**Liczba terapii dwulekowych (genotyp 1)**

W związku z tym, że do populacji osób leczonych boceprewirem kwalifikują się jedynie osoby z WZW C, które mają genotyp 1 wirusa, należało wydzielić zużycie leków w tej subpopulacji. W tym celu wykorzystano rozkład genotypów wśród chorych z WZW C odnaleziony w badaniach epidemiologicznych (więcej w rozdziale 11.3.1) – przy czym założono, że jest on taki sam wśród osób stosujących PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b (w szczególności, 80,1% pacjentów to osoby z genotypem 1).

Tabela 14.  
Liczba terapii PegIFN realizowanych u pacjentów genotypem 1 wirusa (scenariusz aktualny)

Genotyp	Substancja	2015	2016
1	PegIFN $\alpha$ 2a	1 909	1 909
	PegIFN $\alpha$ 2b	778	778

W kolejnym kroku, z powyższych wartości należało wydzielić zużycie faktycznej dwulekowej terapii wśród chorych zakażonych genotypem 1 wirusa, tj całkowitej sprzedaży peginterferonów w tej podgrupie pacjentów, pomniejszony o:

- liczbę WOT PegIFN stosowanych w terapii skojarzonej z boceprewirem i telaprewirem (odpowiadającą liczbie sprzedanych WOT BOC i TEL z racji stosowania inhibitorów proteazy tylko z peginterferonami i rybawiryną),
- udział WOT PegIFN wykorzystywanych w fazie wprowadzającej/kontynuującej w schemacie trójlekowym.

Na podstawie długości terapii trójlekowych oraz długości fazy wprowadzającej/kontynuującej, obliczono liczbę i udział WOT PegIFN w fazie lead-in (schemat z boceprewirem) i lead-on (schemat z telaprewirem i boceprewirem). (Tabela 15).

Tabela 15.  
Udział sprzedaży WOT PegIFN wśród osób z genotypem 1 z podziałem na rodzaj terapii

Genotyp	Rodzaj terapii	Wartość	
1	Schemat dwulekowy	66%	
	Schemat trójlekowy	Faza trójlekowa	14%
		Lead-in	20%

Należy przy tym zaznaczyć, że oszacowana roczna liczba WOT lead-in BOC realizowana jest okresie czasu przesuniętym o 4–tygodnie (długość tej fazy) — w analizie nie uwzględniono tego przesunięcia z racji jego nieistotnego wpływu na wyniki; w przypadku lead-on, przy założeniu że pacjenci rozpoczynają terapię na końcu roku, takiego przesunięcia nie ma.

W celu wyznaczenia liczby zrefundowanych WOT w terapii dwulekowej z podziałem na rodzaj peginterferonu założono, że rozkład sprzedaży PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b w sprzedaży dla terapii dwulekowej jest taki sam jak rozkład tych substancji w ogólnym zużyciu peginterferonów. Oszacowaną liczbę tygodni terapii PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b w faktycznym schemacie dwulekowym przedstawia poniższa tabela (Tabela 16).

Tabela 16.  
Liczba WOT PegIFN w schemacie dwulekowym- (genotyp 1) w kolejnych latach (scenariusz aktualny)

Genotyp	Terapia	Schemat	2015	2016
1	Dwulekowa	+PegIFN $\alpha$ 2a	50 426	50 426
		+PegIFN $\alpha$ 2b	21 109	21 109

#### Liczba terapii trójlekowych (genotyp 1)

Liczba pacjentoterapii w schemacie z boceprewirem i telaprewirem obliczono dzieląc prognozowaną liczbę tygodni terapii (WOT) tymi substancjami w kolejnych latach przez średnią długość terapii trójlekowej BOC/TEL + PegIFN + RVB. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.  
Liczba pacjentoterapii w schemacie z boceprewirem — scenariusz aktualny

Genotyp	Terapia	Schemat	2015	2016
1	Trójlekowa	+BOC	474	474
		+TEL	508	508

#### 2.4.3.3. Zużycie substancji w scenariuszu prognozowanym

##### Liczba terapii trójlekowych (genotyp 1)

Osoby kwalifikujące się do terapii skojarzonej z boceprewirem w scenariuszu prognozowanym można podzielić na następującą grupę chorych zakażonych genotypem 1 wirusa:

- pacjenci aktualnie leczeni boceprewirem,
- pacjenci z populacji docelowej:
  - ze stopniem zwłóknienia 0–1, którzy nie otrzymali stałej odpowiedzi wirusologicznej, mieli nawrót zakażenia po terapii interferonem peglowanym bądź uzyskali częściową odpowiedź wirusologiczną,
  - ze stopniem zwłóknienia 2–4, zakażeni genotypem C/T, uprzednio nieleczeni intereferonami,

Założono, że osoby, które w scenariuszu aktualnie stosują terapię skojarzoną z boceprewirem/telaprewirem, w scenariuszu prognozowanym również będą się leczyć tym samym schematem trójlekowym — ich liczebność została oszacowana w rozdziale wyżej (Tabela 17).

Założono, że u chorych ze stopniem zwłóknienia choroby 2–4 oraz genotypem C/T, w pierwszej linii leczenia w scenariuszu prognozowanym będzie stosowana skuteczniejsza terapia trójlekowa boceprewirem zamiast dwulekowej. W przypadku pacjentów ze stopniem zwłóknienia 0–1, którzy nie uzyskali stałej odpowiedzi wirusologicznej w terapii dwulekowej, wykluczono możliwość stosowania u nich ponownej terapii dwulekowej w kolejnych liniach leczenia — w scenariuszu prognozowanym ci pacjenci również będą poddawani leczeniem boceprewirem.

Oszacowanie pierwszej z powyższych subpopulacji przebiegło następująco: liczbę pacjentoterapii w schemacie dwulekowym wśród chorych ze stadium choroby F2–F4 (obliczoną na podstawie badania Juszczyk 2005 [25]), pomnożono przez odsetek osób z genotypem C/T (Flisiak 2012 [26]), a następnie przed odsetek osób po raz pierwszy leczonych peginterferonem, otrzymując liczbę pacjentoterapii kwalifikujących się do leczenia boceprewirem. Należy zaznaczyć, iż ostatni z tych odsetków może być nieco zaniżony – w chwili obecnej pacjenci ze stopniem zwłóknienia 2–4 mogą być już leczeni terapią trójlekową pod warunkiem niepowodzenia terapii. Jednak ze względu na fakt, iż terapia trójlekowa jest finansowana w Polsce dopiero od drugiej połowy 2013 roku, błąd niedoszacowania powinien być niewielki. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentoterapii boceprewirem w scenariuszu prognozowanym w rozważanej grupie pacjentów (osoby z genotypem C/T i stopniem zwłóknienia 2–4 uprzednio nieleczone).

**Tabela 18.**

Liczba pacjentoterapii boceprewirem wśród osób ze zwłóknieniem 2–4 i genotypem C/T w terapii pierwszej linii (scenariusz prognozowany)

Genotyp	Rodzaj terapii	Schemat	2015	2016
1	Trójlekowa	+BOC	420	420

Oszacowanie drugiej subpopulacji wyglądało podobnie – do obliczeń wykorzystano rozkład stopni zwłóknienia wśród osób z WZW C, odnaleziony w badaniu Juszczyk 2005 [25] (rozdział 11.3.2). W pierwszym kroku przemnożono liczbę pacjentoterapii (Tabela 14), przez odsetek osób ze stopniem zwłóknienia 0 i 1 wynoszącym odpowiednio 5,4% i 32,1%. Następnie założono, że wszyscy pacjenci z niepowodzeniem leczenia w drugiej linii terapii peginterferonami w scenariuszu prognozowanym będą się leczyć boceprewirem (szczegóły w rozdz. 11.3.3). Należy zaznaczyć, że w drugim roku (i kolejnych latach odsetek ten powinien zmaleć (wyższa skuteczność boceprewiru implikuje średnio mniej linii leczenia), jednak ze względu na brak odpowiednich danych założono, jest stały w czasie. Jest to założenie konserwatywne, gdyż większa efektywność terapii trójlekowej w porównaniu do dwulekową powinna się w przyszłości przełożyć na mniejszą średnią liczbę linii leczenia u pacjenta, a tym samym mniej osób leczonych w kolejnych liniach.

Otrzymane wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Liczba pacjentoterapii boceprewirem wśród osób ze stopniem zwióknienia 0–1, którzy nie uzyskali SVR (scenariusz prognozowany)

Genotyp	Rodzaj terapii	Schemat	2015	2016
1	Trójlekowa	+BOC	62	62

Łączną liczbę terapii trójlekowych w scenariuszu prognozowanym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Liczba terapii trójlekowych w scenariuszu prognozowanym

Genotyp	Rodzaj terapii	Schemat	2015	2016
1	Trójlekowa	+BOC	955	955
		+TEL	508	508

#### **Liczba terapii dwulekowych (genotyp 1)**

Liczba standardowych pacjentoterapii dwulekowych (tzn. niebędących częścią terapii trójlekowych) w scenariuszu prognozowanym w pierwszym roku zostanie pomniejszona o liczbę pacjentoterapii zakwalifikowanych do terapii trójlekowej obliczonych w rozdziale wyżej (przy założeniu, że pacjenci leczeni danym interferonem w terapii dwulekowej będą przyjmować ten sam interferon w terapii trójlekowej).

Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Liczba terapii PegIFN realizowanych u pacjentów genotypem 1 wirusa (scenariusz prognozowany)

Genotyp	Substancja	2015	2016
1	PegIFN $\alpha$ 2a	923	923
	PegIFN $\alpha$ 2b	376	376

#### **Liczba WOT**

Liczba tygodni terapii odpowiadająca sprzedaży rybawiryny, interferonów rekombinowanych i interferonu naturalnego i telaprewiru w scenariuszu prognozowanym pozostaje na takim samym poziomie jak w scenariuszu aktualnym. Liczbę WOT boceprewiru wyznaczono jako iloczyn liczby pacjentoterapii boceprewirem w scenariuszu prognozowanym oraz długości stosowania tego leku (porównaj rozdz. 2.4.2).

Liczba WOT odpowiadająca sprzedaży peginterferonów w scenariuszu prognozowanym odpowiada liczbie tygodni terapii PegIFN stosowanych:

- w schemacie dwulekowym:
  - u pacjentów z genotypem 2, 3, 4 wirusa, którzy leczą się tym schematem w scenariuszu aktualnym (liczba ta nie uległa zmianie),
  - u pacjentów z genotypem 1 – liczba WOT w scenariuszu aktualnym pomniejszona o liczbę pacjentoterapii, które przeszły na terapię boceprewirem z uwzględnieniem długości takiej terapii (rozdz. 2.4.2).
- w schemacie trójlekowym (faktycznym) w skojarzeniu z:
  - boceprewirem (w tym lead-in i lead-on) – liczba ta wzrośnie ze względu na większe zużycie schematu trójlekowego w scenariuszu prognozowanym,
  - telaprewirem (w tym lead-on, liczba WOT PegIFN stosowanych w skojarzeniu z telaprewirem pozostaje taka sama jak w scenariuszu aktualnym).

Liczbę tygodni terapii WOT poszczególnymi substancjami w scenariuszu prognozowanym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Prognoza sprzedaży liczby WOT poszczególnych substancji w WZW C – scenariusz prognozowany

Substancja	2015	2016
Peginterferony $\alpha$	130 300	130 300
PegIFN $\alpha$ 2a	91 855	91 855
PegIFN $\alpha$ 2b	38 445	38 445
Inhibitory proteazy $\alpha$	24 964	24 964
Telaprewir	19 529	19 529
Boceprewir	5 435	5 435
Interferony rekombinowane $\alpha$	28 633	28 633
rIFN $\alpha$ 2a	17 414	17 414
rIFN $\alpha$ 2b	11 219	11 219
Interferon $\alpha$	7 516	7 516

## 2.5. Populacja ogólna (zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym)

### Definicja

Populacja szeroka dla boceprewiru, rozumiana jako pacjenci u których boceprewir może być zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje dorosłych chorych z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. W związku z charakterem terapii – leczenie skojarzone z PegIFN $\alpha$  i rybawiryną, chorzy muszą ponadto spełniać kryteria kwalifikacji do programu lekowego, określone poniżej.



Aktualnie (na dzień złożenia wniosku) do PL kwalifikują się chorzy na przewlekłe WZW C w wieku powyżej 3 lat, u których stwierdzono:

- obecność wirerii HCV-RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby;

a także świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.

Interferony pegylowane  $\alpha$  mogą być stosowane u pacjentów (zgodnie z PL):

- dializowanych,
- przed i po przeszczepach narządowych,
- nieleczonych uprzednio interferonami,
- z nawrotem zakażenia,
- u których terapia interferonem rekombinowanym  $\alpha$  lub interferonem rekombinowanym  $\alpha$  i rybawiryną okazała się nieskuteczna,
- u których terapia interferonem pegylowanym  $\alpha$  innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby.

### Liczebność

Potencjalnie tak szeroko zdefiniowana grupa chorych liczy nawet 230 tysięcy osób z przewlekłym WZW C, przy czym wiarygodność tego parametru jest bardzo ograniczona (patrz rozdział 11.1.1). Liczbę pacjentów kwalifikujących się zgodnie z obecnie realizowanym programem do leczenia interferonami oszacowano na ok. 4 tysiące osób rocznie. Z tej grupy 80,1% pacjentów to osoby z genotypem wirusa 1 (patrz rozdział 11.3.1). Tym samym, liczbę pacjentów, u których boceprewir mógłby być stosowany zgodnie ze wskazaniem i w ramach obowiązujących w Polsce warunków kwalifikacji do leczenia peginterferonami i rybawiryną można szacować maksymalnie na 3,2 tysiąca osób – nie wszystkie osoby z tej grupy kwalifikują się do leczenia interferonami pegylowanymi i nie u wszystkich zrealizowany zostanie pełny kurs terapii.

## 2.6. Populacja obecnie leczona Boceprewirem

Populacja osób aktualnie objętych leczeniem boceprewirem obejmuje osoby dotychczas nieleczone ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 T/T oraz pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie przeciw WZW C ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej 2.

Na podstawie danych dostępnych w serwisie IKAR pro [10] dotyczących liczby zrefundowanych opakowań preparatu Victrelis w kwietniu 2014 oszacowano liczbę sprzedanych miligramów substancji. Liczbę zużytej substancji podzielono przez średnią dawkę dobową substancji (2400 mg) oraz 30

(długość miesiąca kwiecień), otrzymując wielkość populacji obecnie leczonych pacjentów na poziomie około 188 osób.

Oszacowanie to może być nieco zaniżone ze względu na fakt, iż prawdopodobnie jest więcej osób rozpoczynających terapię w kwietniu niż osób kończących leczenie boceprewirem, jednak błąd powinien być niewielki.

Tabela 23.  
Oszacowanie liczby osób aktualnie stosujących boceprewir

Liczba opakowań	Liczba mg w opakowaniu	Liczba sprzedanych mg substancji	Liczba dni stosowania terapii (kwiecień)	Dawka dobową [mg]	Liczba osób
202	67200	13 560 288	30	2400	188

## 2.7. Populacja docelowa

### 2.7.1. Definicja

Zgodnie z aktualną treścią programu lekowego, do programu lekowego leczenia chorych z WZW C kwalifikują się pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C spełniający następujące kryteria ogólne:

- obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej,
- obecność przeciwciał anti-HCV,
- obecność zmian zapalnych i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby.

Dodatkowo, do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby. U tych osób nie musi być spełnione kryterium główne włączenia do programu lekowego dotyczące zmian zapalnych i włóknienia w obrazie histopatologicznym wątroby.

Proponowane szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem  $\alpha$  i rybawiryną obejmuje pacjentów powyżej 18 roku życia z genotypem 1 HCV:

- dotychczas nieleczonych:
  - ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera,
  - z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 T/T lub C/T,
- pacjentów uprzednio leczonych przeciw WZW C :
  - leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej,
  - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie),

- o z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu),
- o z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiątne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

W porównaniu do obecnego programu lekowego, populacja osób objętych leczeniem boceprewirem zostanie poszerzona o osoby dotychczas nieleczone ze stwierdzonym włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, z genotypem rs 12979860 IL 28-B 28 C/T oraz o pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie przeciw WZW C ze stopniem włóknienia wątroby 0 i 1 — ta grupa chorych stanowi populację docelową niniejszej analizy.

### 2.7.2. Liczebność

Na podstawie liczby przeciętnej długości kursów terapii skojarzonych PegIFNa2 $\alpha$ +RBV oraz danych sprzedażowych oszacowano liczbę kursów terapii trójlekowej realizowanych w populacji docelowej dla obu scenariuszy analizy (szczegóły oszacowania w rozdz. 2.4.2). Różnica w liczbie terapii trójlekowej BOC + PegIFNa2 $\alpha$  + RBV między tymi scenariuszami stanowi liczbę kursów terapii zrealizowanych w populacji docelowej (rozpowszechnienie jest na poziomie 100%).

Tabela 24.  
Liczba kursów terapii BOC + PegIFNa2 $\alpha$  + RBV

Scenariusz	2015	2016
Aktualny	474	474
Prognozowany	955	955
Różnica	481	481

Obliczenia dokonano na podstawie liczby kursów terapii realizowanych w populacji i z uwzględnieniem struktury populacji leczonej w programie. Szacunkowa liczba kursów w populacji docelowej wynosi ok 481 terapii średniej długości rocznie. W rzeczywistości liczba ta może być nieco przeszacowana: w analizie przyjęto konserwatywne założenie, iż liczba zastępowanych terapii dwulekowych jest równa trójlekowym. W rzeczywistości zwiększona skuteczność terapii z boceprewirem powinna przełożyć się w przyszłości na zmniejszenie liczby kursów rocznie w populacji leczonej schematem trójlekowym po niepowodzeniu terapii dwulekowej (średnio mniejsza liczba kolejnych linii terapii).

Zakładając równomierne kwalifikowanie pacjentów do programu w ciągu roku oznacza do ok. 641 pacjentów przyjmujących boceprewir w roku kalendarzowym w okresie stabilizacji programu (włączając w to pacjentów kwalifikowanych w ostatnim okresie roku i leczonych tylko przez krótki



fragment roku kalendarzowego – parametr odpowiadający liczbie unikalnych kodów PESEL raportowanych przez NFZ).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty bezpośrednie niemedyce i koszty pośrednie ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie dłuższym niż ten objęty prognozą w niniejszym opracowaniu i wynikać będą ze zmniejszonej częstości ciężkich powikłań wątrobowych przy zastosowaniu terapii trójlekowej zamiast dwulekowej.

Ze względu na sposób finansowania leczenia przewlekłego WZW C, oraz przyjętą perspektywę, w analizie uwzględniono jedynie koszty związane z realizacją programu:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki (wyłącznie w postaci kosztów inkrementalnych).

### 2.8.1. Koszty leków

#### 2.8.1.1. Wycena jednostkowa peginterferonów za okres 2008–2011

Ceny 1 mcg PegIFN $\alpha$ 2a oraz PegIFN $\alpha$ 2b za okres 2008–2011, wyliczone zostały na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne 2008–2011 (wycena analizowanych substancji przez cały ten okres była niezmienną). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.  
Wycena jednostkowa peginterferonów na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ

Substancja	Jednostka	Wycena punktowa jednostki (2011)	Wartość punktu	Cena za jednostkę
PegIFN $\alpha$ 2a	1 mcg	0,45	10,00 zł	4,50 zł
PegIFN $\alpha$ 2b	1 mcg	0,59	10,00 zł	5,94 zł

#### 2.8.1.2. Koszty tygodnia terapii poszczególnymi substancjami w programie lekowym WZW C

##### Scenariusz aktualny

Ze względu na fakt, iż w przypadku leków finansowanych w ramach programu lekowego ceny w wykazie są cenami maksymalnymi, na podstawie danych sprzedażowych wyznaczono rzeczywisty koszt refundacji każdego opakowania, tj. iloraz kwoty refundacji danego preparatu i liczby zrefundowanych opakowań, a następnie obliczono koszt 1 tygodnia terapii poszczególnymi

produktami (wyliczenia przedstawiono w aneksie – rozdz. 11.4.2) – jako wagi przyjęto sprzedaż historyczną tychże leków za rok 2014 (styczeń–kwiecień).

Dla rybawiryny, wyznaczony rzeczywisty koszt terapii jest znikomy (0,27 zł w porównaniu do ceny w wykazie ok. 414 zł). Wobec faktu, że przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty rybawiryny były pokrywane w ramach kosztów interferonów alfa (stosowanych w terapii w skojarzeniu z rybawiryną), po zmianach zasad refundacyjnych prawdopodobnie również zachowano taką normę. Opierając się na tym fakcie, przyjęto w analizie, że wydatki na terapię z zastosowaniem interferonów pegylowanych w leczeniu WZW C obejmują koszty pełnej terapii skojarzonej PegIFN $\alpha$ 2 + RBV, wliczając rybawirynę w cenę interferonów. Sytuację odwrotną — koszt rybawiryny nie jest wliczony w koszt peginterferonów — uwzględnia analiza wrażliwości.

Wyznaczone koszty terapii przyjęte w scenariuszu aktualnym analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.

Ceny 1 WOT substancji stosowanych w programie lekowym leczenia chorych z WZW C przyjęte w analizie BIA – scenariusz aktualny

Substancja	Koszt WOT
Boceprewir	3 498,86 zł
Telaprewir	8 574,53 zł
PegIFN $\alpha$ 2a	777,17 zł
PegIFN $\alpha$ 2b	603,23 zł
Rybawiryna	0,00 zł*
rIFN $\alpha$ 2a	148,33 zł
rIFN $\alpha$ 2b	151,14 zł
Interferon naturalny	327,53 zł

\*Koszt wliczony w koszt peginterferonów

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w oparciu o ceny z wykazu leków refundowanych (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [27]), przy czym koszt rybawiryny w tym scenariuszu również przyjęto na poziomie 0 zł.

### Scenariusz prognozowany

W przypadku scenariusza prognozowanego, koszt 1 tygodnia terapii poszczególnymi substancjami pozostaje na takim samym poziomie jak w scenariuszu aktualnym. W przypadku boceprewiru, koszt ten [redacted] (koszt obliczony na podstawie ceny zbytu netto uzyskanej od Podmiotu Odpowiedzialnego — Tabela 27). Założono, że lek będzie finansowany jak do tej pory – w odrębnej grupie limitowej ze względu na istotnie wyższą skuteczność terapii trójlekowej w

porównaniu do komparatorów w populacji docelowej. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, dodanie boceprewiru do terapii standardowej przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania SVR, a ponadto skutecznie redukuje ryzyko nawrotu choroby i nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia przełomu wirusologicznego zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak również u osób po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Stąd, zgodnie z zapisem ustawy refundacyjnej, preparat Victrelis kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej.

Tabela 27.  
Cena boceprewiru w scenariuszu prognozowanym

Substancja	Preparat	Opakowanie	Dawka jednostkowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Boceprewir	Victrelis	336 tabletek	200 mg			

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### 2.8.3. Diagnostyka

Diagnostyka pacjentów leczonych w ramach PL rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej. Świadczenie rozliczane może być w częściach wykonanych, a zatem skrócenie czasu leczenia w związku z zastosowaniem boceprewiru u części pacjentów może wiązać się z oszczędnościami na kosztach diagnostyki. W analizie założono, że ryczałt za diagnostykę pacjentów rozliczany jest proporcjonalnie do długości terapii wyrażonej w tygodniach i że pełna kwota ryczałtu odpowiada 52 tygodniom leczenia.

Zestawienie parametrów kosztowych opisujących diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW C zamieszczone zostało w poniższej tabeli (Tabela 28). Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r. [19], przyjęto, że wartość punktowa dla diagnostyki podczas terapii trójlekowej będzie taka sama jak obecnie, tj. 69 punktów rozliczeniowych — poszerzenie populacji objętej schematem PegIFN $\alpha$ 2 + RBV + BOC nie wymaga zwiększania wyceny dla świadczeń diagnostycznych (nie wiąże się to ze zwiększeniem częstości badań lub z koniecznością przeprowadzania dodatkowych testów).

Wydatki na diagnostykę przedstawiono jedynie w ujęciu inkrementalnym, tj. oszacowano tylko wzrost/spadek wydatków związanych z podjęciem decyzji o poszerzeniu populacji leczonej boceprewirem.

**Tabela 28.**  
**Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW C**

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

W analizie pominięto wpływ skrócenia czasu terapii na wydatki NFZ związane ze świadczeniami innymi niż diagnostyka (wydanie lub podanie leku w warunkach ambulatoryjnych lub w ramach hospitalizacji). Ze względu na fakt, że pacjenci mają możliwość samodzielnego podawania leku, koszty świadczeń z tej grupy są trudne do oszacowania i prawdopodobnie relatywnie niewielkie. Ze względu na fakt, że poszerzenie populacji objętej leczeniem boceprewirem do terapii nie generuje dodatkowych kosztów związanych z podawaniem leku (lek dostępny jest w tabletkach) i jednocześnie ogranicza koszty w związku ze skróceniem terapii, pominięcie wskazanych kosztów związanych z realizacją programu jest rozwiązaniem konserwatywnym.

## 2.9. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry:

- prognoza zużycia peginterferonów alfa i inhibitorów proteazy,
- ceny leków,
- średnia dzienna dawka rybawiryny.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz.11.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY

#### 3.1. Scenariusz aktualny

##### 3.1.1. Liczba tygodni terapii

Liczbę tygodni terapii poszczególnymi substancjami w scenariuszu aktualnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.  
Liczba WOT poszczególnymi substancjami w PL WZW C — scenariusz aktualny

Substancja	2015	2016
<b>Inhibitor proteazy</b>	<b>15 121</b>	<b>15 121</b>
Boceprewir	9 686	9 686
Telaprewir	5 435	5 435
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>133 637</b>	<b>133 637</b>
Peginterferonum alfa-2a	94 203	94 203
Peginterferonum alfa-2b	39 434	39 434
<b>Interferon naturalny</b>	<b>7 516</b>	<b>7 516</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>28 633</b>	<b>28 633</b>
Interferonum alfa-2a	17 414	17 414
Interferonum alfa-2b	11 219	11 219
<b>RAZEM</b>	<b>184 907</b>	<b>184 907</b>

##### 3.1.2. Wydatki NFZ

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem boceprewiru wyniosą około 33,89 mln zł zarówno w roku 2015 i 2016.

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia chorych z WZW C w ramach programu lekowego wg obecnie obowiązujących zasad wyniosą około 184,23 mln zł w roku 2015 i utrzymają się na tym samym poziomie w 2016 roku. (Tabela 30).



Tabela 30.  
Wydatki płatnika publicznego — scenariusz aktualny [mln zł]

Substancja	2015	2016
<b>Inhibitor proteazy</b>	<b>80,49</b>	<b>80,49</b>
Boceprewir	33,89	33,89
Telaprewir	46,60	46,60
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>97,00</b>	<b>97,00</b>
Peginterferonum alfa-2a	73,21	73,21
Peginterferonum alfa-2b	23,79	23,79
<b>Interferon naturalny</b>	<b>2,46</b>	<b>2,46</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>4,28</b>	<b>4,28</b>
Interferonum alfa-2a	2,58	2,58
Interferonum alfa-2b	1,70	1,70
<b>Rybawiryna</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>RAZEM</b>	<b>184,23</b>	<b>184,23</b>

## 3.2. Scenariusz prognozowany

### 3.2.1. Liczba tygodni terapii

Liczbę tygodni terapii poszczególnymi substancjami w scenariuszu prognozowanym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.  
Liczba WOT poszczególnymi substancjami w WZW C — scenariusz prognozowany

Substancja	2015	2016
<b>Inhibitor proteazy</b>	<b>24 964</b>	<b>24 964</b>
Boceprewir	19 529	19 529
Telaprewir	5 435	5 435
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>130 300</b>	<b>130 300</b>
Peginterferonum alfa-2a	91 855	91 855
Peginterferonum alfa-2b	38 445	38 445
<b>Interferon naturalny</b>	<b>7 516</b>	<b>7 516</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>28 633</b>	<b>28 633</b>
Interferonum alfa-2a	17 414	17 414
Interferonum alfa-2b	11 219	11 219
<b>RAZEM</b>	<b>191 413</b>	<b>191 413</b>

### 3.2.2. Wydatki NFZ

#### 3.2.2.1. Wyniki

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia populacji objętej leczeniem Boceprewirem, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem boceprewiru wyniosą około w obydwu latach prognozy.

Całkowite wydatki płatnika publicznego w obydwóch latach finansowania leczenia chorych z WZW C w ramach programu lekowego B.2. będą takie same i wyniosą około zarówno w 2015 jak i w 2016 roku (Tabela 32).

Tabela 32.  
Wydatki płatnika publicznego — scenariusz prognozowany, [mln zł]

Substancja	2015	2016
Inhibitor proteazy		
Boceprewir		
Telaprewir	46,60	46,60
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>94,58</b>	<b>94,58</b>
Peginterferonum alfa-2a	71,39	71,39
Peginterferonum alfa-2b	23,19	23,19
<b>Interferon naturalny</b>	<b>2,46</b>	<b>2,46</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>4,28</b>	<b>4,28</b>
Interferonum alfa-2a	2,58	2,58
Interferonum alfa-2b	1,70	1,70
Rybawiryna	0,00	0,00
<b>RAZEM</b>		

#### Wyniki przy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem, przy proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem boceprewiru wyniosą około dla obydwu lat analizy.

Całkowite wydatki płatnika publicznego w obydwóch latach finansowania również będą takie same i będą równe około zarówno w 2015 jak i w 2016 roku (Tabela 36).

Tabela 33.  
Wydatki płatnika publicznego — scenariusz prognozowany, [mIn zł]

Substancja	2015	2016
Inhibitor proteazy		
Boceprewir		
Telaprewir	46,60	46,60
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>94,58</b>	<b>94,58</b>
Peginterferonum alfa-2a	71,39	71,39
Peginterferonum alfa-2b	23,19	23,19
<b>Interferon naturalny</b>	<b>2,46</b>	<b>2,46</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>4,28</b>	<b>4,28</b>
Interferonum alfa-2a	2,58	2,58
Interferonum alfa-2b	1,70	1,70
<b>Rybawiryna</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>RAZEM</b>		

### 3.3. Wydatki inkrementalne

#### 3.3.1. Liczba tygodni terapii

Liczbę tygodni terapii poszczególnymi substancjami w scenariuszu prognozowanym przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 34.  
Liczba WOT poszczególnymi substancjami w WZW C — różnica między scenariuszem prognozowanym a aktualnym

Substancja	2015	2016
Inhibitor proteazy		
Boceprewir		
Telaprewir	0	0
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>-3 337</b>	<b>-3 337</b>
Peginterferonum alfa-2a	-2 348	-2 348
Peginterferonum alfa-2b	-989	-989
<b>Interferon naturalny</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Interferonum alfa-2a	0	0
Interferonum alfa-2b	0	0
<b>RAZEM</b>		

### 3.3.2. Wyniki

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem boceprewiru wzrosną o około zarówno w 2015 jak i w 2016 roku.

Całkowite wydatki płatnika publicznego, obejmujące koszty diagnostyki leczenia peginterferonami w obydwóch latach finansowania również wzrosną i wyniosą około dla obydwu lat horyzontu czasowego analizy (Tabela 32).

Tabela 35.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego — [mln zł]

Substancja	2015	2016
<b>Inhibitor proteazy</b>		
Boceprewir		
Telaprewir	0,00	0,00
<b>Interferon pegylowany</b>	<b>-2,42</b>	<b>-2,42</b>
Peginterferonum alfa-2a	-1,82	-1,82
Peginterferonum alfa-2b	-0,60	-0,60
<b>Interferon naturalny</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>Interferon rekombinowany</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Interferonum alfa-2a	0,00	0,00
Interferonum alfa-2b	0,00	0,00
<b>Rybawiryna</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>RAZEM – LEKI</b>		
<b>DIAGNOSTYKA</b>	<b>-0,23</b>	<b>-0,23</b>
<b>SUMA (LEKI I DIAGNOSTYKA)</b>		

### 3.3.3. Wyniki przy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem boceprewiru wzrosną o około w każdym roku analizy.

Całkowite wydatki płatnika publicznego, obejmujące koszty diagnostyki leczenia peginterferonami w obydwóch latach finansowania wyniosą około w obydwu latach analizowanego horyzontu czasowego.

Tabela 36.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego — [mIn zł]

Substancja	2015	2016
Inhibitor proteazy		
Boceprewir		
Telaprewir	0,00	0,00
Interferon pegylowany	-2,42	-2,42
Peginterferonum alfa-2a	-1,82	-1,82
Peginterferonum alfa-2b	-0,60	-0,60
Interferon naturalny	0,00	0,00
Interferon rekombinowany	0,00	0,00
Interferonum alfa-2a	0,00	0,00
Interferonum alfa-2b	0,00	0,00
Rybawiryna	0,00	0,00
RAZEM – LEKI		
DIAGNOSTYKA	-0,23	-0,23
SUMA (LEKI I DIAGNOSTYKA)		



## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Poszerzenie grupy pacjentów objętych leczeniem Boceprewirem nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców. Boceprewir jest obecnie finansowany ze środków publicznych, ponadto podawany jest w tabletkach i jego podanie nie implikuje konieczności realizacji dodatkowych wizyt lekarskich. Lek może być wydawany łącznie z preparatami, które stanowiąc będą podstawę terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru, to jest PegIFN $\alpha$ 2 oraz rybawiryną.

Na podstawie danych o efektywności leku można oczekiwać, że zastosowanie boceprewiru wśród populacji docelowej skróci czas trwania leczenia pacjentów, co pozwoli na zmniejszenie liczby świadczeń związanych z terapią pacjentów z przewlekłym WZW C. Ze względu na większe szanse uzyskania przez pacjentów odpowiedzi zastosowanie boceprewiru powinno mieć korzystny wpływ na liczbę świadczeń realizowanych w związku z terapią przewlekłego WZW C w kolejnych latach (brak konieczności wprowadzania kolejnej linii terapii, mniejsze ryzyko odległych powikłań wątrobowych).

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania boceprewiru w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 37.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu boceprewiru ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Ocena kosztów i efektywności leku nieznacznie różni się w podgrupach pacjentów dotychczas nieleczonych i pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na poprzednie linie terapii.
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>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Poszerzenie populacji objętej leczeniem boceprewirem zwiększy dostęp pacjentów do skuteczniejszego leczenia. W szczególności pacjenci z populacji docelowej analizy, u których interferony nie są skuteczne, w chwili obecnej nie mają możliwości dalszego leczenia.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na relatywnie niską skuteczność terapii interferonami $\alpha$ w przypadku pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 wirusa HCV i stopniem włóknienia choroby 0-1 oraz wcześniej nieleczonych z genotypem C/T i stopniem zwłóknienia co najmniej 2, refundacja boceprewiru będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości eliminacji wirusa przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji są ograniczone.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Ze względu na relatywnie niską skuteczność terapii interferonami $\alpha$ w przypadku pacjentów z przewlekłym WZW C z genotypem 1 wirusa HCV i stopniem włóknienia choroby 0-1 oraz wcześniej nieleczonych z genotypem C/T i stopniem zwłóknienia co najmniej 2, refundacja boceprewiru będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości eliminacji wirusa przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji są ograniczone.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w hepatologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie boceprewiru	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu boceprewiru	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

## 5. PODSUMOWANIE

### Realizacja świadczeń

Liczba pełnych średnich terapii zrealizowanych w populacji docelowej z zastosowaniem boceprewiru wyniesie ok. 481.

### Scenariusz aktualny

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym na peginterferony  $\alpha$  stosowane w programie lekowym leczenia chorych z WZW C wyniosą około 97,0 mln zł dla obydwu lat prognozy. Koszty leczenia boceprewirem oszacowano natomiast na poziomie 33,9 mln zł zarówno w roku 2015 jak i 2016. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem programu lekowego wyniosą ok. 184,2 mln zł dla każdego roku analizy.

### Scenariusz prognozowany i wydatki inkrementalne

#### Wyniki

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym na peginterferony  $\alpha$  stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, [redacted] dla każdego roku analizy. Koszty związane z refundacją boceprewiru oszacowano na poziomie [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW C wynikających z poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem w populacji docelowej oszacowano na ok [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku, w tym koszty leczenia boceprewirem równe około [redacted] w 2015 i tyle samo w 2016 roku. Koszty diagnostyki w programie leczenia WZW C spadną o ok 0,23 mln zł w rocznie.

#### Wyniki

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym na peginterferony  $\alpha$  stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, [redacted] wyniosą około [redacted] zarówno w 2015 jak i w 2016 roku. Koszty związane z refundacją boceprewiru oszacowano na poziomie około [redacted] dla każdego roku analizy.

Wzrost wydatków na terapię przewlekłego WZW C wynikających z poszerzenia populacji objętej leczeniem boceprewirem w populacji docelowej oszacowano na [redacted] dla każdego roku analizy, w tym koszty leczenia boceprewirem na ok [redacted] dla każdego roku. Koszty diagnostyki w programie leczenia WZW C spadną o ok 0,23 mln zł w rocznie.

## 6. WNIOSKI

Wyniki analizy wskazują, że poszerzenie populacji objętej leczeniem boceprewirem w zakładanym kształcie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak pamiętać, że pozwoli ono na udostępnienie pacjentom z przewlekłym WZW C i genotypem 1 wirusa: po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 w skali Scheuera, uprzednio nieleczonych z genotypem C/T oraz zwłóknieniem 2–4 w skali Scheuera opcji terapeutycznej, która realnie zwiększa ich szanse na eliminację wirusa oraz może prowadzić do opóźnienia wystąpienia odległych powikłań. Skuteczna terapia WZW C redukuje do minimum ryzyko powikłań zakażenia, w tym tak poważnych i kosztownych komplikacji jak rak wątrobowokomórkowy lub przeszczep wątroby.

## 7. DYSKUSJA

Zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym populację dla boceprewiru stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni wirusem o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 lub u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera.

Prognoza potencjalnej skali zapotrzebowania na terapię w przypadku uwzględnienia w analizie wszystkich pacjentów, którzy mają wskazanie do leczenia określone zgodnie z przyjętymi założeniami jest obarczona znacznymi ograniczeniami. Hipotetyczna skala potrzeb związanych z terapią przewlekłego WZW C jest znacznie większa niż wynika to z danych o obecnie realizowanych świadczeniach, pacjentach w programie lub pacjentach oczekujących na leczenie. Wskazanie do terapii interferonami  $\alpha$  obejmuje pacjentów z przewlekłym WZW C, co oznacza że dotyczy ono nawet 230 tys. osób w Polsce. [3] W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pacjenci ci stanowią będą populację dla leczenia boceprewirem. Ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby większość osób spełniających warunek kwalifikacji do leczenia nie wie o swojej chorobie, a wykrywalność na poziomie ok. 2000 osób rocznie zapewnia stabilny od kilku lat poziom liczby realizowanych świadczeń i – prawdopodobnie – względnie stabilny poziom liczby osób, u których czas oczekiwania na leczenie jest wydłużony. Wariant wykrycia wszystkich przypadków, które z racji wskazania mogłyby być leczone interferonami  $\alpha$ , a w kolejnych latach – boceprewirem, jest więc wariantem czysto hipotetycznym. Realizacja takiego scenariusza wymagałaby bowiem przeprowadzenia badań diagnostycznych dla wszystkich osób potencjalnie zakażonych wirusem, tj. wszystkich osób, które mogły mieć kontakt z krwią osoby zakażonej – na przykład podczas drobnych zabiegów medycznych (w tym stomatologicznych) lub kosmetycznych i oznaczałaby konieczność finansowania przez NFZ terapii generującej wydatki zbliżone do całkowitego budżetu na refundację leków i programów terapeutycznych/lekowych. Ponadto, stosunkowo powolny przebieg choroby w jej początkowym stadium sprawia, że nawet wykrycie wszystkich przypadków spełniających warunek manifestacji zapalenia przez obecność HCV-RNA sprawia, że w zakładanym horyzoncie analizy nie należy spodziewać się znacznego wzrostu liczby osób spełniających warunki kwalifikacji do leczenia w programie.

W analizie określono odsetek pacjentów, którzy leczeni są peginterferonami  $\alpha$  po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia, w oparciu o dane z opracowań opublikowanych w latach 2004–2005. Aktualna struktura populacji może być odmienna od struktury określonej w tym okresie. W związku z tym, że leczenie pierwszej linii poprowadzone zostało w tym czasie u nowych pacjentów, liczba osób,



które nie odpowiedziały na terapię i kwalifikują się do kolejnej linii leczenia wzrosła. Równocześnie – wzrost wykrywalności wirusa i ogólny wzrost liczby świadczeń na przewlekłe WZW C (obserwowany głównie w latach 2006–2008) może sugerować, że leczonych jest obecnie proporcjonalnie więcej pacjentów z relatywnie niedawno rozpoznaną chorobą i takich, którzy nie byli dotychczas poddawani terapii. Równocześnie – odsetek pacjentów uprzednio leczonych wśród pacjentów poddawanych terapii określony na poziomie 27% wydaje się być zbieżny z oceną sytuacji, w której może dojść do wprowadzenia nowej linii terapii. Na pierwszą linię leczenia interferonami  $\alpha$  odpowiada tylko ok. 40% pacjentów poddanych terapii [28], jednak warunkiem dla rozpoczęcia kolejnej linii leczenia jest progresja choroby u pacjenta (z wykluczeniem zdekompensowanej marskości wątroby).

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej zastosowany zostanie schemat trójlekowy. W rzeczywistości – w analizowanym wskazaniu nadal będzie można najprawdopodobniej zastosować obecnie dostępne schematy. Istotnie wyższa skuteczność terapii skojarzonej z boceprewirem od skuteczności terapii dwulekowej pozwala przypuszczać, że opcja leczenia bez boceprewiru zachowana będzie wyłącznie dla osób z przeciwwskazaniami dla analizowanej technologii.

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe obejmujące wyniki sprzedaży interferonów  $\alpha$  w latach 2008–2014 raportowane w sprawozdaniach i komunikatach NFZ ze szczególnym uwzględnieniem danych z przełomu lat 2013/2014 (ze względu na rozpoczęcie finansowania terapii trójlekowej). Obliczenia przeprowadzane w odniesieniu do informacji o realnym zużyciu leków na przestrzeni kilku lat pozwalają w sposób wiarygodny przewidzieć poziom wydatków NFZ przy założeniu, że standardy realizowania terapii przewlekłego WZW C pozostaną niezmiennymi w najbliższym okresie.

W analizie zużycie peginterferonów  $\alpha$  w terapii przewlekłego WZW C wyodrębnione zostało w oparciu o dane z rejestru SMPT dotyczące rozkładu zużycia peginterferonów w WZW C oraz zużycia peginterferonów w latach 2008–2011 (horyzont czasowy danych sprzedażowych dopasowano do horyzontu czasowego badania SMPT). Założono, że odsetek stosowania PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C jest stały w czasie. Należy mieć na uwadze, iż obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane skumulowane przy widocznym trendzie wzrostowym PegIFN $\alpha$ 2a do roku 2011. Oszacowany parametr (wynoszący 74%) może być obarczony błędem – NFZ nie publikuje wielkości zużycia substancji w podziale na konkretne programy lekowe. Odsetek ten mógłby zostać zweryfikowany z zużyciem rybawiryny – teoretycznie liczba tygodni terapii rybawiryną powinna być zbliżona do liczby tygodni terapii PegIFN $\alpha$ 2a w WZW C, jednak ze względu na fakt, iż substancja ta jest dodawana w ramach finansowania peginterferonów, zachodzi podejrzenie, iż jej zużycie może być wyższe niż raportowane.

W opracowaniu przyjęto, że zakres i poziom finansowania obecnie dostępnych technologii medycznych pozostanie niezmienny w analizowanym okresie. W rzeczywistości – dynamicznie zmieniające się warunki refundacji poszczególnych substancji mogą implikować w najbliższym okresie konieczność zmiany tych założeń.

Analizując poszczególne źródła i poziomy niepewności nie można jednocześnie zapomnieć o głównym wniosku, jaki wynika z niniejszego opracowania i z oceny decyzji o refundacji boceprewiru w ogólności. Zapewnienie pacjentom dostępu do terapii istotnie zwiększającej szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie jest bardzo ważnym krokiem w celu poprawy jakości opieki nad pacjentami z przewlekłym WZW C. W analizie ekonomicznej wykazano, że zastosowanie schematu trójlekowego z boceprewirem w populacji docelowej jest w warunkach polskich opłacalne. Skuteczna terapia przewlekłego WZW C zapobiega bardzo poważnym powikłaniom choroby i umożliwia osobom zarażonym przeżycie wielu lat w dobrym zdrowiu, a także implikuje oszczędności dla budżetu w związku z brakiem konieczności finansowania drogich świadczeń (takich jak na przykład przeszczep wątroby, z racji krótkiego horyzontu czasowego nie zostały one jednak uwzględnione w niniejszej analizie). Dostęp do nowoczesnych i efektywnych form leczenia jest ponadto warunkiem dla ograniczenia zachorowalności na przewlekłe WZW C w przyszłości – w sytuacji braku szczepionki na przewlekłe WZW C jedyne formy minimalizacji zagrożenia rozprzestrzeniania się choroby polegają na edukacji, rozpowszechnieniu diagnostyki i właśnie skutecznym leczeniu pacjentów już zakażonych.

## 8. OGRANICZENIA

- Wyróżnienie w zużyciu PegIFN $\alpha$ 2a konsumpcji generowanej przez pacjentów z przewlekłym WZW C oparte zostało o dane SMPT i dane sprzedażowe z lat 2008–2011 przy założeniu, że jest stałe w czasie i może być obarczone niepewnością.
- Liczbę terapii trójlekowych w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych o liczbie realizowanych terapii dwulekowych peginterferonami  $\alpha$  i rybawiryną, ze względu na konstrukcję obowiązującego programu terapeutycznego nie uwzględniono terapii interferonami rekombinowanymi oraz naturalnym  $\alpha$ .
- Założenie o równej liczbie pacjentów leczonych peginterferonami  $\alpha$  w kolejnych latach wsparte zostało analizą zużycia substancji czynnych na przestrzeni ostatnich lat. W rzeczywistości brak jest danych, które umożliwiają precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów poddawanych leczeniu w poprzednich latach i wiarygodną ocenę trendu dla tego parametru.
- Odsetek pacjentów, którzy byli już leczeni interferonami  $\alpha$  w populacji pacjentów leczonych peginterferonami określony został na podstawie opracowań opublikowanych w 2004 i 2005 roku. W ciągu kilku lat realizacji programu leczenia przewlekłego WZW C odsetek ten mógł ulec zmianie, przy czym możliwy jest zarówno wzrost tego parametru (obecnie więcej jest osób, które były kiedykolwiek leczone interferonami  $\alpha$ ), jak i jego spadek (wzrost zużycia interferonów  $\alpha$  i wzrost wykrywalności przewlekłego WZW C mogą wiązać się z włączaniem do terapii większej liczby pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących tego czynnika.
- Czas trwania terapii w schemacie trójlekowym – w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla boceprewiru. Wszystkie ograniczenia tych analiz są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Przyjęto, że wycena preparatów i świadczeń pozostanie stała w analizowanym okresie dla każdego ze scenariuszy.
- W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty powikłań WZW C. Różnice w kosztach leczenia powikłań między terapią trójlekową a dwulekową ujawnią się najprawdopodobniej w horyzoncie znacznie dłuższym niż ten uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

## 9. BIBLIOGRAFIA

### 9.1. Spis literatury

1. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; 3(2):47–52.
2. Wasmuth JC. Epidemiology, transmission and natural history. *Hepatology - A clinical textbook*.
3. Szczekliak A. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014.
4. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF\\_13\\_12B.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf).
5. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. (2011) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF\\_11\\_03A.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_03A.pdf).
6. Stępień M, Czarkowski M, Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; 64:245–250.
7. Waldemar Halota, Pawłowska M, Halota W, Pawłowska M. Aktualne standardy leczenia chorób wątroby etiologii HCV. *Med Sci Rev Hepatol*. 2008; 8(12-14):
8. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010 - Artykuły - Wytyczne - Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/artykuly/52987> (22.8.2014).
9. LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C. zotero://attachment/1468/ (25.8.2014).
10. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (22.8.2014).
11. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 18.7.2011 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Victrelis - boceprewir”. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110718105828/dec\\_105828\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110718105828/dec_105828_pl.pdf) (22.8.2014).
12. ChPL Victrelis. [http://prometeusze.pl/galeria/nowe\\_leki/PL\\_Victrelis\\_WC500109786.pdf](http://prometeusze.pl/galeria/nowe_leki/PL_Victrelis_WC500109786.pdf) (26.8.2014).
13. Wojciechowski P, Dziewońska M, Mucha E, i in. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BOCEPREWIRU W SKOJARZENIU Z PEGINTERFERONEM I RYBAWIRYNĄ W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WZW-C.
14. ChPL PegIntron. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf) (26.8.2014).
15. ChPL Alfaferone. <http://www.alfawassermann.pl/apx.php?charakterystyka-produktu-leczniczego-alfaferone/12.56> (26.8.2014).
16. ChPL Pegasys. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf) (26.8.2014).
17. ChPL IntronA. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000281/WC500034679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf) (26.8.2014).
18. ChPL Roferon. [http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/roferon\\_6\\_.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_6_.pdf) (26.8.2014).
19. Zarządzenie Nr 15/2014/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6066> (26.8.2014).
20. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765> (26.8.2014).
21. ██████████ Analiza ekonomiczna. Boceprewir w leczeniu WZW typu C w Polsce. HTA Consulting.
22. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprewir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1195–1206.
23. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprewir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.
24. NICE Single Technology Appraisal (STA). Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.
25. Juszczak J, Baka-Ćwierć B, et al. Pegylowany interferon alfa-2-A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy badań). *Przegląd epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.



26. 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.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?jsessionId=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56> (26.8.2014).
28. Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2><http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (12.2.2014).
29. Stępień M, Rosińska M. Badania rozpowszechnienia HCV w Polsce – gdzie jesteśmy?. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011; 65(1):15–20.
30. 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) (26.8.2014).
31. Akcja bezpłatnych badań wątroby anty-HCV w powiecie mikołowskim. [http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne\\_badania\\_wzw\\_mikolow](http://www.gwiazdanadziei.pl/bezplatne_badania_wzw_mikolow) (26.8.2014).
32. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV.
33. 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.
34. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01) (26.8.2014).
35. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> (26.8.2014).
36. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
37. Flisiak R. Zakażenia HCV w Polsce skala problemu, rozpowszechnienie, możliwości terapii.

## 9.2. Spis tabel

Tabela 1.	Aktualne wydatki płatnika ponoszone na finansowanie substancji w ramach programu leczenia WZW C (dla interferonu rekombinowanego wartości z leczenia WZW B i chemioterapii).....	13
Tabela 2.	Aktualne wydatki związane z leczeniem populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym terapia dwulekowa .....	14
Tabela 3.	Czas trwania terapii boceprewirem .....	16
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	20
Tabela 5.	Dawkowanie na podstawie zapisu PL oraz charakterystyk produktów leczniczych [9, 12, 14–18] .....	23
Tabela 6.	Średnie tygodniowe dawki substancji przyjęte w analizie .....	24
Tabela 7.	Częściowa i całkowita odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii standardowej .....	26
Tabela 8.	Czas trwania terapii standardowej u pacjentów przewlekłym WZW-C .....	27
Tabela 9.	Długości terapii dwulekowej wśród wybranej subpopulacji .....	27
Tabela 10.	Długość terapii w schemacie trójlekowym z telaprewirem .....	29
Tabela 11.	Sprzedaż całkowita w WOT peginterferonów w latach 2008–2011 .....	30
Tabela 12.	Sprzedaż WOT interferonów α, rybawiryny oraz inhibitorów proteazy w latach 2013 i 2014 .....	31
Tabela 13.	Prognoza sprzedaży liczby WOT poszczególnych substancji w WZW C — scenariusz aktualny .....	32
Tabela 14.	Liczba terapii PegIFN realizowanych u pacjentów genotypem 1 wirusa (scenariusz aktualny) .....	33
Tabela 15.	Udział sprzedaży WOT PegIFN wśród osób z genotypem 1 z podziałem na rodzaj terapii .....	33
Tabela 16.	Liczba WOT PegIFN w schemacie dwulekowym- (genotyp 1) w kolejnych latach (scenariusz aktualny) .....	34
Tabela 17.	Liczba pacjentoterapii w schemacie z boceprewirem — scenariusz aktualny .....	34
Tabela 18.	Liczba pacjentoterapii boceprewirem wśród osób ze zwłóknieniem 2–4 i genotypem C/T w terapii pierwszej linii (scenariusz prognozowany) .....	35



Tabela 19.	Liczba pacjentoterapii boceprewirem wśród osób ze stopniem zwióknienia 0–1, którzy nie uzyskali SVR (scenariusz prognozowany) .....	36
Tabela 20.	Liczba terapii trójlekowych w scenariuszu prognozowanym.....	36
Tabela 21.	Liczba terapii PegIFN realizowanych u pacjentów genotypem 1 wirusa (scenariusz prognozowany).....	36
Tabela 22.	Prognoza sprzedaży liczby WOT poszczególnych substancji w WZW C — scenariusz prognozowany.....	37
Tabela 23.	Oszacowanie liczby osób aktualnie stosujących boceprewir.....	39
Tabela 24.	Liczba kursów terapii BOC + PegIFNa2α + RBV .....	40
Tabela 25.	Wycena jednostkowa peginterferonów na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ .....	41
Tabela 26.	Ceny 1 WOT substancji stosowanych w programie lekowym leczenia chorych z WZW C przyjęte w analizie BIA – scenariusz aktualny .....	42
Tabela 27.	Cena boceprewiru w scenariuszu prognozowanym .....	43
Tabela 28.	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW C.....	44
Tabela 29.	Liczba WOT poszczególnymi substancjami w PL WZW C — scenariusz aktualny .....	45
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego — scenariusz aktualny [mln zł].....	46
Tabela 31.	Liczba WOT poszczególnymi substancjami w WZW C — scenariusz prognozowany .....	46
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego — scenariusz prognozowany, z [mln zł] .....	47
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego — scenariusz prognozowany, [mln zł] .....	48
Tabela 34.	Liczba WOT poszczególnymi substancjami w WZW C — różnica między scenariuszem prognozowanym a aktualnym.....	48
Tabela 35.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego — [mln zł] .....	49
Tabela 36.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego — [mln zł] .....	50
Tabela 37.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu boceprewiru ze środków publicznych.....	51
Tabela 38.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	62
Tabela 39.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	64
Tabela 40.	Całkowite wydatki płatnika– analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, [mln zł] .....	64
Tabela 41.	Inkrementalne wydatki płatnika– analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, [mln zł] .....	65
Tabela 42.	Całkowite wydatki płatnika– analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, [mln zł] .....	66
Tabela 43.	Inkrementalne wydatki płatnika– analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, [mln zł] .....	66
Tabela 44.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu poziom zwióknienia wątroby .....	71
Tabela 45.	Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu na status terapii interferonem α.....	72
Tabela 46.	Struktura pacjentów z przewlekłym WZW C z podziałem na status linii leczenia i poziom zwióknienia wątroby .....	73
Tabela 47.	Koszty terapii przewlekłego WZW C [zł] .....	73
Tabela 48.	Koszty tygodnia terapii na podstawie cen realnych preparatów [zł].....	75

### 9.3. Spis rysunków



Rysunek 1.	Możliwe schematy leczenia (kolorem czerwonym zmiana terapii w przypadku niepowodzenia leczenia).....	12
Rysunek 2.	Czas trwania terapii interferonem pegylowanym α w PL.....	26
Rysunek 3.	Epidemiologia WZW C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekłe WZW C.....	69

## 10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 38.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<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>		
<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	2.5	37
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	2.7	39
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	2.6	38
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	2.7	39
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;	1.3.2	13
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 (...)	3.1	45
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 (...)	3.2	46
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	3.3	48
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	11.1	64

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
8. zesławienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	2	21
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	1.7	18
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	2.3	22
<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.	2.9	44
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:		
1. 	3.2.2.1	47
2. 	3.2.2.2	47
<b>§ 6.5</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.		Nie dotyczy
<b>§ 6.6</b>		
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	2.8.1.2	41
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	9	59
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	9	59

## 11. ANEKS

### 11.1. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Dynamicznie zmienia się system refundacji substancji stosowanych w programach lekowych, a poziom wydatków NFZ regulowany jest zarówno dostępnymi publicznie aktami prawnymi, jak i niepublikowanymi umowami podziału. Podjęta w opracowaniu próba oceny zakresu niepewności uzyskiwanych wyników służy uzupełnieniu głównych rezultatów analizy o zakres zmienności wynikający z możliwych realizacji poszczególnych parametrów.

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

Tabela 39.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	Uzasadnienie
Prognoza zużycia peginterferonów alfa i inhibitorów proteazy	Wariant A0	Najbardziej aktualne dane (kwiecień 2014)	2.4.2
	Wariant A1	Dane 2013	
	Wariant A2	Dane 2014	
Ceny leków	Wariant B0	Ceny rzeczywiste (obliczone jako ilorzaz kosztów refundacji preparatów i liczby zrefundowanych opakowań)	11.4
	Wariant B1	Ceny z wykazu leków refundowanych (limit finansowania)	
Koszt i dawkowanie rybawiryny	Wariant C0	Koszt rybawiryny jest wliczony w koszt peginterferonów	2.8.1.2, 2.4.1
	Wariant C1	Koszt rybawiryny nie jest wliczony w koszt peginterferonów i średnia dzienna dawka rybawiryny wynosi 1 200 mg	
	Wariant C2	Koszt rybawiryny nie jest wliczony w koszt peginterferonów i średnia dzienna dawka rybawiryny wynosi 1 000 mg	

#### 11.1.1. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 40.  
Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
		2015	2016

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
		2015	2016
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A1	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A2	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant B1	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C1	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C2	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■

Tabela 41.  
 Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, ■■■■■■

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
		2015	2016
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A1 (maksymalny)	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant A2	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant B1 (minimalny)	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C1	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■
Wariant C2	Wydatki na terapię boceprewirem	■	■
	Wydatki całkowite	■	■



### 11.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 42.

Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
		2015	2016
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant A2	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant C2	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		

Tabela 43.

Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln zł]	
		2015	2016
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1 (maksymalny)	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant A2 (minimalny)	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		
Wariant C2	Wydatki na terapię boceprewirem		
	Wydatki całkowite		

## 11.2. Epidemiologia WZW C

Oszacowanie liczebności populacji kwalifikującej się do terapii w programie leczenia WZW C – zarówno w obecnym kształcie tego programu, jak i w ramach podgrupy wyróżnionej ze względu na spełnienie warunków włączenia do terapii trójlekowej z zastosowaniem boceprewiru jest znacznie utrudnione. Szacowana chorobowość w populacji ogólnej, ze względu na często wieloletni bezobjawowy przebieg zakażenia HCV rozpatrywana musi być równocześnie z danymi o realnym poziomie wykrywania zakażeń HCV oraz ze względu na konieczność spełnienia dodatkowych kryteriów kwalifikacji do leczenia (np. zwłóknienie wątroby), które nie są analizowane w badaniach epidemiologicznych – w odniesieniu do liczby pacjentów, u których faktycznie było dotychczas leczenie WZW C. Tylko ta ostatnia grupa – osoby leczone w ramach programu lekowego – stanowi właściwy dla dalszych prognoz wycinek populacji z WZW, tylko ta grupa spełnia bowiem łącznie wszystkie warunki do kwalifikacji do leczenia w latach kolejnych: zdiagnozowane zakażenie HCV potwierdzone oznaczeniem HCV-RNA, zwłóknienie wątroby i brak przeciwwskazań do leczenia.

Z badań epidemiologicznych wynika, że liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego jest potencjalnie bardzo wysoka – liczbę osób z HCV-RNA w Polsce szacuje się według najczęściej cytowanych doniesień na ok. 230 tysięcy [26]. Jednocześnie, podkreślić należy, że analiza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego danych epidemiologicznych o HCV w Polsce przez Zakład Epidemiologii PZH wskazuje, że oszacowania te obarczone są istotnymi błędami [29]. Zgodnie z wynikami tego przeglądu rzeczywista chorobowość HCV w Polsce w populacji ogólnej nie jest znana, a ekstrapolowanie wyników rozpowszechnienia HCV z przeprowadzonych dotychczas badań na ogół społeczeństwa prowadzi do błędnych oszacowań [29].

Istotnym ograniczeniem wszystkich oszacowań epidemiologicznych jest fakt, że większość osób zakażonych nie wie o swojej chorobie, a liczba wykrytych dotychczas przypadków nie jest raportowana wystarczająco długo (przypadki wykrytego zakażenia zgłaszane są od 2006 roku). Według szacunków Koalicji Hepatologicznej zdiagnozowano do tej pory ok. 50-55 tys. przypadków HCV [30, 31]. W przeglądzie systematycznym PZH szacuje się jednak, że liczba rozpoznanych przypadków – z uwzględnieniem osób, u których zakażenie zdiagnozowane zostało przed wprowadzeniem wymogu raportowania wykrywalności zakażeń HCV to ok. 100 tys. osób [29]. Oszacowanie przedstawione w przeglądzie PZH wydaje się być bliższe rzeczywistości niż wartości wskazywane przez Koalicję Hepatologiczną – w samym okresie 2006–2008, tj. w latach, dla których w meldunkach epidemiologicznych publikowanych przez PZH przedstawiono dane o nowo wykrytych zakażeniach wirusem zapalenia wątroby typu C, zakażenie HCV wykryto u 24,5 tysiąca osób.

Kolejnym poważnym ograniczeniem oszacowania liczebności osób kwalifikujących się do terapii przeciwwirusowej jest wymóg potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV pozytywnym wynikiem testu na HCV-RNA. Brak jest wiarygodnych danych o odsetku HCV-RNA w populacji osób ze zdiagnozowanym zakażeniem. W badaniach polskich dotyczących rozpowszechnienia HCV odsetek HCV-RNA wśród osób, u których wykryto przeciwciała HCV wynosił od ok. 18% do ok. 65% (w jednym

badaniu było to 100%, przy czym przeciwciała HCV wykryto w tej analizie tylko u 3 osób). Rzeczywista wartość tego parametru wśród wszystkich zdiagnozowanych jest nieznana [29], jednak przy założeniu, że ok. 20-40% zapaleń wątroby ustępuje samoistnie [32], odsetek ten nie powinien być wyższy niż 80%.

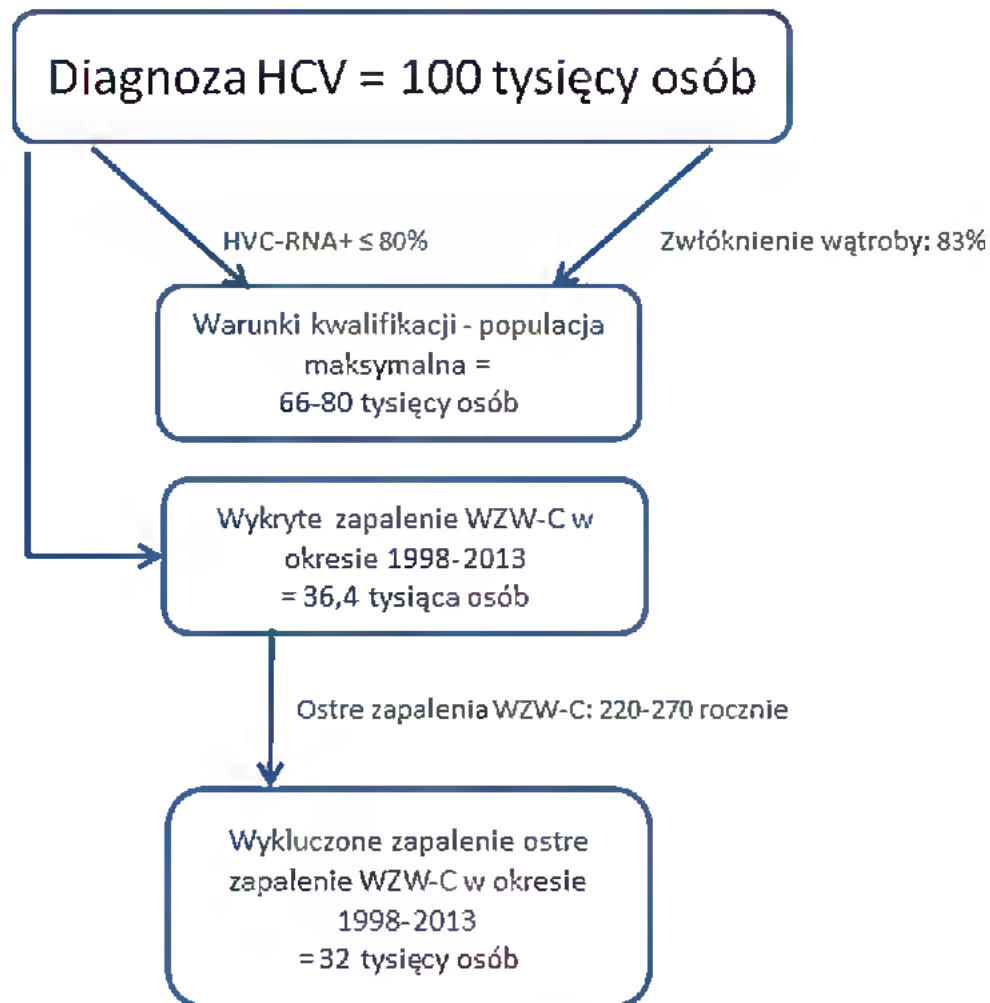
Liczba zdiagnozowanych dotychczas przypadków HCV-RNA stanowi górny pułap dla liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się dotychczas do programu lekowego/terapeutycznego (w całym okresie realizacji programu). Liczba pacjentów realnie kwalifikujących się w tym okresie do terapii jest mniejsza – zakażenie nie musi się bowiem manifestować istotnym klinicznie zwłóknieniem wątroby, ponadto u pacjenta mogą też występować przeciwwskazania do terapii przeciwwirusowej. Dane z raportów PZH z okresu 2006–2008, w których raportowano równocześnie nowo wykryte zakażenia HCV i liczbę osób z nowym rozpoznaniem WZW typu C wskazują, że liczba aktywnych zapaleń WZW typu C była od ok. dwóch do ok. cztery razy niższa niż liczba nowo wykrytych przypadków zakażenia wirusem. Proporcje te wskazują, że tylko część pacjentów z zakażeniem – w dowolnym okresie od wystąpienia infekcji – wymaga leczenia przeciwwirusowego. Łącznie w okresie 1998-2013 w raportach PZH uwzględniono ok. 36,4 tysiąca wystąpień zapalenia wątroby typu C – zarówno zapaleń przewlekłych i ostrych. Bardzo zróżnicowane wskaźniki chorobowości pomiędzy województwami mogą jednak sugerować, że nie wszystkie wystąpienia choroby są raportowane w opracowaniach centralnych.

Kolejnym czynnikiem warunkującym możliwość kwalifikacji do programu leczenia WZW jest konieczność występowania u pacjenta klinicznie istotnego zwłóknienia wątroby. Nie odnaleziono danych dotyczących poziomu zwłóknienia wątroby w ogólnej populacji zakażonych HCV w Polsce (dane o progresji zmian w wątrobie u pacjentów objętych leczeniem w programie analizowane są w rozdziale 11.3.2). W badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Thein 2008 [33] dotyczącym progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów zakażonych HCV (111 badań, ponad 30 tysięcy pacjentów), odsetek osób bez zwłóknienia wątroby w populacji zakażonych oszacowano na ok. 17%. Wiarygodność aplikacji tego parametru do danych o populacji polskiej jest bardzo ograniczona, jednak z braku odpowiednich polskich danych epidemiologicznych, dla określenia skali możliwego zastosowania leczenia przeciwwirusowego wykorzystano dane z tego opracowania.

Maksymalna liczba osób, jakie zakwalifikowane były do tej pory – kiedykolwiek w okresie prowadzenia terapii przeciwwirusowej w Polsce do systemowego leczenia WZW C, oszacowana może być zatem jako ta część wszystkich zdiagnozowanych pacjentów z HCV (100 tys. osób), u których wykrywa się obecność HCV-RNA (maksymalnie 80% zakażonych, co najmniej 20% zakażeń ustępuje samoistnie [32]) i u których wystąpiło klinicznie istotne zwłóknienie wątroby (83% Thein 2008 [33]). W zależności od przyjętych zależności pomiędzy zakażeniem manifestującym się obecnością HCV-RNA a występowaniem zwłóknienia maksymalna liczba osób, jakie kiedykolwiek kwalifikowały się do leczenia przeciwwirusowego w związku z zakażeniem HCV to od 66 tysięcy osób do 80 tysięcy osób. Wartości te wskazują na poziom maksymalny dla możliwości kwalifikacji do leczenia w programie – liczba pacjentów, u których w okresie 1998–2013 w meldunkach epidemiologicznych PZH

raportowano zapalenie wątroby wirusem typu C (w tym zapalenie ostre, nie kwalifikujące się do leczenia w programie) wyniosła jedynie ok. 36,4 tysiąca (Biluletyny roczne „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” [34]). Przy założeniu, że liczba ostrych zakażeń wątroby to ok. 220–270 przypadków rocznie (statystyka JGP z okresu 2009-2013, grupa G16 „Ostre choroby wątroby” wskazanie „Ostre zapalenie wirusowe zapalenie wątroby C” [35]) dane PZH wskazywałyby, że przewlekłe zapalenie WZW C rozpoznano u ok. 32 tysięcy pacjentów.

Rysunek 3.  
Epidemiologia WZW C – oszacowania liczby pacjentów leczonych na przewlekłe WZW C



Najbardziej wiarygodne dane o liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach programu (tj. z rozpoznaniem WZW C, oznaczeniem HCV-RNA i odpowiednimi markerami progresji zapalenia) pochodzą z danych o liczbie świadczeń realizowanych w tym programie. Z porównania sprawozdań NFZ dotyczących realizacji świadczeń w programie leczenia WZW C w roku 2011 (pierwszy rok realizacji odrębnego programu leczenia WZW C) wynika, że w drugim półroczu roku 2011 do programu kwalifikowano ok. 330 pacjentów miesięcznie. Dane 2012 nie dają możliwości wyznaczenia takiej liczby ze względu na zmianę systemu finansowania (programy terapeutyczne vs programy lekowe) i raportowanie pacjentów w obu świadczeniach, natomiast dane 2013 wskazują na włączenie



w drugim półroczu ok. 400 pacjentów do programu. Może to wskazywać na wzrost liczby osób do programu lekowego, jednak najprawdopodobniej zwiększona liczba peseli w raportach wynika z rozpoczęcia finansowania terapii trójlekowej w 2013 roku (boceprewir i telaprewir), zatem prawdopodobnie większość z tych pacjentów była leczona wcześniej terapią dwulekową

Dane NFZ wskazują, że zużycie leków stosowanych w terapii WZW C w okresie 2006-2013 było względnie stabilne i można oczekiwać, że liczba nowych pacjentów kwalifikowanych do leczenia przez cały ten okres była bardzo podobna. Gdyby w całym okresie 2006-2013 liczba pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie WZW C w programie była na poziomie ok. 330 pacjentów miesięcznie, od początku 2006 roku do końca 2013 roku do programu włączonych byłoby blisko 32 tysięcy osób. Brak jest danych o liczbie świadczeń realizowanych w latach 2004-2005, które umożliwiłyby prognozę liczby pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w pierwszym okresie realizacji programu.

Zestawienie obu oszacowań – w oparciu o meldunki PZH i estymacji na podstawie raportów NFZ wskazuje na względną spójność obu źródeł danych – w obu przypadkach liczba leczonych do tej pory pacjentów z przewlekłym WZW C wynosi ok. 32 tysięcy osób. Możliwość kilkukrotnej kwalifikacji tego samego pacjenta do leczenia w programie (szczególnie od 2013 roku po rozpoczęciu finansowania terapii trójlekowej) sprawia, że liczba osób rozpoczynających leczenie w PL powinna być jednak istotnie wyższa niż liczba osób, u których wykryto przewlekłe zapalenie WZW C. Niespójność tę można wyjaśnić koniecznością przyjęcia wielu upraszczających założeń. W rzeczywistości dynamika włączania pacjentów do PL w kolejnych latach mogła być wyższa niż w ostatnim półroczu 2011 roku (w szczególności – możliwe jest nierównomierne kwalifikowanie pacjentów w ciągu roku i włączanie do leczenia większej liczby chorych w pierwszej połowie roku, czyli po zatwierdzeniu nowego kontraktu), ostre zapalenia wątroby wykluczone spośród zapaleń raportowanych przez NFZ mogły być może być rozliczone w ramach innych niż przyjęta grup JGP i w rzeczywistości było ich więcej niż założono, czas trwania terapii interferonami mógł zmieniać się w kolejnych latach. Dodatkowo, część pacjentów leczona była przed wprowadzeniem TPZ oraz w okresie 2004-2005, co implikuje, że realna liczba kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego była wyższa. Uwzględnienie tych czynników wydaje się wystarczającym uzasadnieniem dla wskazanej niespójności i równocześnie pozwala oczekiwać, że uwzględniona w oszacowaniach dynamika kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego poprawnie opisuje liczbę osób spełniających warunki leczenia w programie.

## 11.3. Charakterystyka populacji docelowej

### 11.3.1. Genotyp wirusa

Podział pacjentów ze względu na genotyp wirusa HCV przeprowadzony został w oparciu o dane z badania epidemiologicznego Panasiuk 2013 [36]. Analizie poddano 14 651 osób zakażonych HCV pochodzących z 22 ośrodków w Polsce diagnozujących i leczących chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (rozpoznanie zakażenia HCV oraz określenie genotypu wirusa dokonano



w latach 2003–2012). Najczęściej stwierdzano zakażenie genotypem 1, które występowało u 79,4% chorych. W następnej kolejności, pod względem częstości występowania genotypu, wykazano zakażenie G3 u 13,8% oraz G4 u 4,9% chorych. Genotyp G2 oraz G6 występował sporadycznie: G2 u 0,1% natomiast G6 u 0,09% badanych. Mieszane zakażenia dwoma lub więcej genotypami stwierdzono u 1,6% zakażonych HCV. Na terenie Polski w analizowanym okresie nie zarejestrowano zachorowania wywołanego 5 HCV.

Ze względu na fakt, iż dane z badania dla genotypów od 1 do 6 nie sumowały się do 100%, odsetki znormalizowano.

Genotyp	Odsetki surowe	Odsetki znormalizowane
1	79,40%	80,78%
2	0,10%	0,10%
3	13,80%	14,04%
4-6	4,99%	5,08%

### 11.3.2. Stopień zwłóknienia wątroby

Stopień zwłóknienia wątroby ma istotny wpływ na długość trwania terapii w przypadku pacjentów z genotypem wirusa 1 lub 4. Podział pacjentów ze względu na poziom zaawansowania zmian wątrobowych przeprowadzony został w oparciu o dane z badania Juszczyk 2005 [25]. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że określona struktura populacji jest identyczna w obrębie poszczególnych genotypów. W rzeczywistości, odsetki pacjentów z określonym stopniem zwłóknienia wątroby mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi genotypami, ze względu na różne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie i wynikające stąd odmienne ryzyko rozwinięcia się powikłań przewlekłego WZW C. Ze względu na znaczną przewagę liczebną pacjentów z 1. genotypem wirusa w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C, potencjalne niedoszacowanie odsetków pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby wynikające z gorszych rokowań dla tych pacjentów można uznać za pomijalne. Zestawienie zaimplementowanych w obliczeniach odsetków określonych poziomów zwłóknienia wątroby przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.  
Populacja pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – podział ze względu poziom zwłóknienia wątroby

Poziom zwłóknienia wątroby	Struktura zakażonych
F0	72,20%
F1	65,40%
F2	57,70%
F3	43,90%
F4	36,00%

### 11.3.3. Linia terapii

Określenie rozkładu populacji pacjentów z przewlekłym WZW C pomiędzy pacjentów stosujących interferony pegylowane  $\alpha$  w pierwszej linii terapii i w kolejnych liniach leczenia, przeprowadzone zostało w oparciu o dane z badania Juszczyk 2005 [25], dotyczącego realizacji terapii PegIFN. Dane z odnalezionej publikacji i wyznaczony odsetek pacjentów stosujących PegIFN $\alpha$  w ramach kolejnej linii leczenia, zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 45).

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

Badanie	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci uprzednio leczeni	Odsetek leczonych
Juszczyk 2005	338	128	27,5%

### 11.3.4. Genotyp rs 12979860 IL C/T i T/T

W projekcie programu lekowego dla boceprewiru uwzględnia się możliwość kwalifikacji pacjentów uprzednio nieleczonych, o ile występuje u nich genotyp rs 12979860 IL C/T bądź T/T i zwłóknienie wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuer' a.

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących częstości występowania genotypu 12979860 IL T/T i C/T w populacji osób poddawanych terapii interferonami. W obliczeniach wykorzystano wartości z publikacji Filisiak 2012 [37] (ogólna populacja pacjentów z przewlekłym WZW C ) — odsetek pacjentów z genotypem rs 12979860 IL T/T wyniósł tam 18%, natomiast z genotypem rs 12979860 IL C/T 52%.

### 11.3.5. Struktura populacji

Określenie struktury populacji osób z przewlekłym WZW C leczonych w ramach TPZ wymaga nałożenia na siebie parametrów określających status linii leczenia (1 lub kolejna terapia interferonem  $\alpha$ ) i poziomu zwłóknienia wątroby. Zwłóknienie wątroby rozwija się wraz z upływem czasu od zakażenia, w związku z czym należy oczekiwać, że brak odpowiedzi na terapię interferonem  $\alpha$  i konieczność stosowania leku w kolejnej linii będzie dodatnio skorelowana ze stopniem zwłóknienia wątroby. Jednocześnie nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na analizę tej zależności.

W obliczeniach przyjęto, że korelacja odsetka występowania zaawansowanego zwłóknienia wątroby (poziom F3 i F4) i odsetka stosowania u pacjentów kolejnej linii terapii wynosi 0,5. Przy założeniu, że odsetek pacjentów z zaawansowanym stopniem zwłóknienia oraz, że odsetek pacjentów stosujących interferon  $\alpha$  po niepowodzeniu poprzedniej/poprzednich linii terapii może być przybliżony rozkładem normalnym, współczynnik korelacji równy 0 może być interpretowany jako brak zależności pomiędzy stopniem zwłóknienia a stosowaniem dalszych linii terapii, natomiast współczynnik korelacji równy 1

oznacza pełną zależność tych dwóch parametrów. Przyjęta w obliczeniach wartość wskazuje na częściową i istotną, jednak nie pełną zależność tych parametrów (pacjenci mogą się zgłaszać na terapię dopiero, gdy wystąpią u nich poważne zmiany chorobowe lub czas oczekiwania na leczenie pozwoli na rozwinięcie się tych zmian, mogą też być włączeni do kolejnej linii terapii pomimo braku rozwinięcia się u nich zaawansowanego zwłóknienia wątroby). W analizie z uwzględnieniem korelacji skumulowano dane dla zwłóknienia w stopniu 3 i 4 (proporcjonalnie rozdzielając populację pomiędzy zaawansowanymi poziomami zwłóknienia), a także założono, że struktura pacjentów jest jednakowa dla wszystkich genotypów wirusa. Potencjalnie, ze względu na większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na terapię, w populacji pacjentów z genotypem 2 lub 3 wirusa może być mniej osób po niepowodzeniu leczenia i z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby. Ze względu na niewielki odsetek populacji, jaki stanowią osoby z tymi genotypami, przyjęte uproszczenie wydaje się mieć znikomy wpływ na wyniki.

Obliczenia struktury populacji pacjentów dla wariantu głównego i dla opisanych skrajnych wariantów korelacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.  
Struktura pacjentów z przewlekłym WZW C z podziałem na status linii leczenia i poziom zwłóknienia wątroby

Współczynnik korelacji	Status terapii	F1-2	F3	F4
0,5	Nieleczeni	64%	6%	2%
	Leczeni	13%	11%	4%

## 11.4. Dane dotyczące kosztów leczenia

### 11.4.1. Ceny leków – wykaz leków refundowanych

Ceny leków stosowanych w leczeniu chorych z WZW C zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [27] przedstawia tabela poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.  
Koszty terapii przewlekłego WZW C [zł]

Substancja	Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania/opak	Limit finansowania 1 WOT	Sredni limit finansowania 1 WOT substancji
<b>INTERFERON NATURALNY</b>								
Interferonu m alfa	Alfaferone	1024.1	3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	111,13	333,39	333,39

Substancja	Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania/opak	Limit finansowania 1 WOT	Średni limit finansowania 1 WOT substancji
<b>INTERFERON REKOMBINOWANY</b>								
Interferonum alfa-2a	Roferon-a	1024.2	3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	49,90	149,70	149,69
			6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	99,79	149,69	
			9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	149,69	149,69	
Interferonum alfa-2b	IntronA	1024.3	15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	317,21	158,61	158,60
			25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	528,66	158,60	
<b>INTERFERON PEGYLOWANY</b>								
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys	1074.1	90 mcg/0,5ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	425,25	425,25	825,75
			135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gazki nasączone alkoholem	5909990881192	698,24	698,24	
			180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gazki nasączone alkoholem	5909990881260	850,50	850,50	
			270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	698,24	698,24	
			360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	850,50	850,50	
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron	1074.2	0,12 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039219	748,44	748,44	637,96
			0,08 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039318	498,96	498,96	
			0,15 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039417	935,55	935,55	
			0,1 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039516	623,70	623,70	
			0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	311,85	311,85	
<b>RVBAWIRYNA</b>								
Ribawirinum	Copegus	1075.0	400 mg	56 tabl. powł.	5909990043798	1 324,90	414,03	414,03
			200 mg	168 tabl. powł.	5909990996223	1 987,34	414,03	
	Rebetol		200 mg	140 kaps.	5909990999828	1 656,12	414,03	

Substancja	Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania/opak	Limit finansowania 1 WOT	Średni limit finansowania 1 WOT substancji
<b>INHIBITOR PROTEAZY</b>								
Boceprewirum	Victrelis	1113.1	200 mg	336 kaps.	5909990896325	14 105,28	3 526,32	3 526,32
Telaprevirum	Incivo	1113.2	375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	10 330,74	10 330,74	10 330,74

#### 11.4.2. Ceny leków – koszt realny

Na podstawie danych sprzedażowych wyznaczono rzeczywisty koszt terapii każdego opakowania, tj. iloraz kwoty refundacji danego preparatu i liczby zrefundowanych opakowań. Wyniki tych działań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.  
Koszty tygodnia terapii na podstawie cen realnych preparatów [zł]

Substancja	Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna	Cena realna 1 WOT	Średnia cena realna 1 WOT substancji
<b>INTERFERON NATURALNY</b>								
Interferonum alfa	Alfaferone	1024.1	3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	109,18	327,53	327,53
<b>INTERFERON REKOMBINOWANY</b>								
Interferonum alfa-2a	Roferon-a	1024.2	3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	49,43	148,29	148,33
			6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	99,27	148,91	
			9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	148,21	148,21	
Interferonum alfa-2b	IntronA	1024.3	15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,30	151,15	151,14
			25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,47	151,04	



Substancja	Nazwa leku	Grupa limitowa	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena realna	Cena realna 1 WOT	Średnia cena realana 1 WOT substancji
<b>INTERFERON PEGYLOWANY</b>								
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys	1074.1	90 mcg/0,5ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5902768001013	425,25	425,25	777,17
			135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990881192	615,02	615,02	
			180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990881260	812,45	812,45	
			270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	606,35	606,35	
			360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984817	808,83	808,83	
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron	1074.2	0,12 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039219	712,59	712,59	603,23
			0,08 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039318	474,33	474,33	
			0,15 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039417	887,38	887,38	
			0,1 mg/0,5ml	1 zest.	5909991039516	594,25	594,25	
			0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	5909991039110	294,54	294,54	
<b>RVBAWIRYNA</b>								
Ribawirinum	Copegus	1075.0	400 mg	56 tabl. powł.	5909990043798	1 324,90	414,03	0,27
			200 mg	168 tabl. powł.	5909990996223	0,31	0,07	
	Rebetol		200 mg	140 kaps.	5909990999828	1,92	0,48	
<b>INHIBITOR PROTEAZY</b>								
Boceprevirum	Victrelis	1113.1	200 mg	336 kaps.	5909990896325	13 995,45	3 498,86	3 498,86
Telaprevirum	Incivo	1113.2	375 mg	42 tabl. (1 but.)	5909990916436	8 574,53	8 574,53	8 574,53