

ANALIZA EKONOMICZNA

SOFOSBUWIR W SKOJARZENIU Z LEDIPASWIREM (HARVONI®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0

DOKUMENT POUFNY



Ocenę opłacalności sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem dokonano z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu symulacyjnego, opracowanego przez Optum Insight na zlecenie firmy Gilead [1].

W dniu 2 czerwca 2015 roku dokonano aktualizacji analizy, zgodnie z uwagami przesłanymi przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w piśmie z dnia 22 maja 2015 roku, znak: PLR.4600.540.4.2015.DD

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: 18 marca 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Komparatory	17
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	25
2. METODYKA	28
2.1. Technika analityczna	28
2.2. Struktura modelu	29
2.3. Populacja docelowa	31
2.4. Porównywane interwencje	32
2.5. Perspektywa analizy	32
2.6. Horyzont czasowy analizy	33
2.7. Efekty zdrowotne	33
2.8. Koszty	34
2.9. Dyskontowanie	36
2.10. Korekta połowy cyklu	36
2.11. Próg opłacalności	36
2.12. Analiza wrażliwości	37
3. DANE ŹRÓDŁOWE	39
3.1. Charakterystyka populacji	39
3.2. Czas trwania terapii	47
3.3. Efektywność interwencji	50
3.4. Progresja choroby	52
3.5. Przerywanie terapii	62
3.6. Działania niepożądane	63

3.7. Śmiertelność	64
3.8. Użyteczności stanów zdrowia	69
3.9. Koszty.....	77
4. WYNIKI	86
■	86
■	92
■	95
4.4. Podsumowanie.....	99
5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	101
■	101
■	115
■	123
■	127
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	128
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	128
6.2. Wyniki.....	130
6.3. Podsumowanie.....	162
7. WALIDACJA.....	163
8. PODSUMOWANIE	166
9. WNIOSKI	168
10. OGRANICZENIA.....	169
11. Dyskusja	171
12. Bibliografia	175
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	182
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	188
15. ANEKS.....	191
15.1. Koszty rybawiryny	191
15.2. Wyniki analizy w zakresie CUR	192
15.3. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem danych z badania SIRIUS (Bourliere 2015).....	195
15.4. Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości	202
15.5. Strategie wyszukiwania.....	203

15.6. Parametry PSA	209
15.7. Odnalezione analizy ekonomiczne	212

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOC	Boceprewir
BPR	Schemat leczenia boceprewirem, peginterferonem α i rybawiryną
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Marskość wątroby (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
F0-F4	Stopnie zwłóknienia wątroby w skali METAVIR
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H8, H12, H24	8, 12 lub 24 tygodniowy schemat leczenia preparatem Harvoni®
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

IFN	Interferon
IL28B	Interleukina 28B
LDV	Ledipaswir (<i>Ledipasvir</i>)
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver Transplant</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.c.	powierzchnia ciała
PegIFNα	Interferon pegylowany α (<i>Peginterferon α</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PR24, PR48	24 lub 48 tygodniowy schemat leczenia peginterferonem α i rybawiryną
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SBV	Sofosbuwir (<i>Sofosbuvir</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TPR	Schemat leczenia telaprewirem, peginterferonem α i rybawiryną
TVR	Telaprewir (<i>Telaprevir</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

(World Health Organization)

WZW C Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Harvoni® zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuviru (SBV) i 90 mg ledipaswiru (LDV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Opłacalność została oceniona względem aktualnej praktyki klinicznej, która – w zależności od podgrupy pacjentów – obejmuje: terapię trójlekową boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR), peginterferonem α (PegIFN α) i rybawiryną (RBV), terapię dwulekową PegIFN α i RBV lub terapię objawową.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo schematów zawierających SBV/LDV oraz alternatywnych terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W analizie wykorzystano model symulacyjny przebiegu przewlekłego WZW C dostarczony przez Zamawiającego. Narzędzie to jest modelem Markowa umożliwiającym dożywotnie śledzenie rozwoju choroby i towarzyszących jej powikłań. W modelu wyróżniono stany zdrowia zależne od stanu klinicznego pacjentów (trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, brak marskości wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, zgon). Założono, że pacjenci poruszają się między stanami w cyklach trzymiesięcznych (pierwsze dwa lata symulacji) lub rocznych (od trzeciego roku symulacji). Rozwój powikłań wątrobowych

modelowany jest na podstawie danych z badań epidemiologicznych i rejestrów dotyczących ryzyka wystąpienia tych zdarzeń. Struktura i założenia modelu są zbliżone do innych opublikowanych modeli przewlekłego WZW C.

Model dostosowano do warunków polskich w zakresie kosztów: leków (aktualne na marzec 2015 r.), podania leków, monitorowania terapii, działań niepożądanych oraz powikłań uwzględnionych w modelu. [REDACTED]

[REDACTED]

Ceny komparatorów uwzględniono na podstawie wykazu leków refundowanych oraz komunikatów NFZ dotyczących wydatków ponoszonych w ramach programów lekowych. Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Dostosowanie obejmowało ponadto przystosowanie modelu do specyfiki proponowanego programu lekowego w zakresie charakterystyk pacjentów i prawdopodobieństw przejść odpowiadających symulowanej populacji. Skuteczność porównywanych schematów, częstość przerywania terapii oraz występowania działań niepożądanych określono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Użyteczności stanów zdrowia ustalono w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono odsetek pacjentów uzyskujących SVR, koszty leczenia, oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5% (nie dyskontowano LY). Próg opłacalności przyjęto na poziomie 119 577 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

■ Wyniki

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Harvoni® zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (SBV) i 90 mg ledipaswiru (LDV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Opłacalność została oceniona względem aktualnej praktyki klinicznej, która – w zależności od podgrupy pacjentów – obejmuje: terapię trójlekową boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR), peginterferonem α (PegIFN α) i rybawiryną (RBV), terapię dwulekową PegIFN α i RBV lub terapię objawową.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

[Redacted]

Interwencja

[Redacted]

Komparatory

W zależności od podgrupy pacjentów:

- terapia dwulekowa PegIFN α + RBV stosowana przez 48 tygodni (PR48),
- terapia trójlekowa stosowana zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego:
 - BOC + PegIFN α + RBV (BPR),
 - TVR + PegIFN α + RBV (TPR),
- terapia objawowa.

Punkty końcowe

- odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty wyrażone w polskich złotych (zł),

- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa (cena zbytu netto).

1.2. Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest chorobą wywoływaną przez HCV, którego cykl rozwojowy przebiega głównie w komórkach wątroby. Okres inkubacji wirusa może się wahać w przedziale od 4 tygodni do 6 miesięcy, przy czym na ogół wynosi od 6 do 8 tygodni. Szacuje się, że u 15–25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa, której często towarzyszy objawowe, ostre zapalenie wątroby. U pozostałych pacjentów ostre zapalenie wątroby może rozwijać się bezobjawowo i przejść w formę przewlekłą, której kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność HCV RNA we krwi, przez co najmniej 6 miesięcy;
- potwierdzone w badaniu histologicznym zmiany martwiczo-zapalne w wątrobie, którym może towarzyszyć włóknienie tego narządu. [2]

Przewlekłe WZW C stanowi jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości wątroby.

Wirusowe zapalenie wątroby typu C przenosi się przez krew. Szacuje się, że w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczek do zębów, maszynek do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznane. Do grupy osób szczególnie narażonych zalicza się:

- pacjentów po wielokrotnej transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych;
- chorych na hemofilię;
- pacjentów po dializach i przeszczepach;
- narkomanów oraz partnerów seksualnych osób chorych. [2]

Dużym ryzykiem zakażenia obarczeni są także pracownicy medyczni, w szczególności personel oddziałów zabiegowych. [2]

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%). Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1). Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale 3.1.5. [2]

Tabela 1.
Rozpowszechnienie HCV na świecie według genotypów

Genotyp	Region
1, 2, 3	Świat
4	Bliski Wschód, Afryka
5	Południowa Afryka
6	Azja Południowo-Wschodnia

Wirusowe zapalenia wątroby typu C posiada unikalną skłonność przechodzenia z postaci ostrej do przewlekłej, tym częściej im bardziej bezobjawowy był przebieg fazy ostrej. Szacuje się, że u 50-80% osób zakażonych rozwija się przewlekła infekcja HCV. [2]

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie, z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu dochodzi do postępującego uszkodzenia wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego mięszu dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji dochodzi do bliznowacenia narządu, określanego mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczk, a nawet do zgonu. W dalszych etapach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC. Uważa się, że jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest wyeliminowanie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe. [2]

Głównym celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja wirusa z organizmu, a w dalszej kolejności zmniejszenie wirēmii wyrażonej poziomem HCV RNA we krwi, zapobieganie powikłaniom oraz obniżenie liczby zgonów spowodowanych WZW C. Aktualnie w leczeniu WZW C stosuje się PegIFN α 2a lub α 2b, rekombinowany interferon α , rybawirynę oraz inhibitory proteaz wirusowych. W zależności od liczby podawanych farmaceutyków wyróżniamy terapie dwu- i trójlekowe. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), czyli niewykrywalny poziom wirēmii mierzony zazwyczaj w 24. lub 12. tygodniu od zakończeniu leczenia, silnie koreluje z eliminacją wirusa i wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny.

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego oraz postępowania terapeutycznego w ocenianej populacji przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [2]

Mechanizm działania: Ledipaswir (LDV) jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A biorące udział w replikacji wirusowego RNA i formowaniu wirionów. Z kolei sofosbuwir (SBV) jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny trifosforanu urydyny i może być włączany przez NS5B do nowopowstającego łańcuch wirusowego RNA powodując terminację transkrypcji. SBV powoduje zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [2]

Wskazania do stosowania: Preparat Harvoni® wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. [2]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowane dawkowanie leku obejmuje 1 tabletkę zawierającą 90 mg LDV oraz 400 mg SBV podawaną doustnie raz dziennie. Czas trwania terapii produktem Harvoni uzależniony jest od genotypu wirusa, obecności marskości wątroby oraz wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu lub bez RBV zgodnie z poniżej przedstawionymi schematami (Tabela 2). [2]

Tabela 2.
Schemat dawkowania Harvoni

Populacja ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii
GT1 lub GT4 WZW C		
Pacjenci bez marskości	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 12 tygodni <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 (patrz punkt 5.1, badanie ION-3) ○ 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.
Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Harvoni	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodni <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia.
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby lub oczekujący na przeszczep wątroby	Harvoni + RBV	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie
GT3 WZW C		
Pacjenci z marskością wątroby i/lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	Harvoni + RBV	<ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie

a) Włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV;

Status rejestracyjny: Dnia 17 listopada 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację LDV w skojarzeniu z SBV w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Harvoni na terenie całej Unii Europejskiej. [2]

Status refundacyjny: Obecnie preparat Harvoni nie jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. [2]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.4. Komparatory

Aktualnie w warunkach polskich preparat Harvoni nie jest finansowany ze środków publicznych.

Pacjenci z przewlekłym WZW C mają do dyspozycji terapię dwulekową opartą na PegIFN α , a po spełnieniu dodatkowych kryteriów terapię trójlekową z wykorzystaniem inhibitorów proteazy HCV NS2 (BOC lub TPV). Program lekowy dopuszcza również w ramach terapii standardowej wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane, stosowane są one jednak przy przeciwwskazaniach do zastosowania PegIFN α , a także wtedy, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. [99] Zgodnie z obowiązującym w Polsce programem lekowym, wybór schematu postępowania w leczeniu przewlekłego WZW C uzależniony jest od genotypu wirusa HCV, a także od innych czynników warunkujących możliwość zastosowania dostępnych terapii. [2]

W warunkach polskich terapia trójlekowa z wykorzystaniem BOC lub TVR jako leczenie inicjujące może być sfinansowana ze środków publicznych wyłącznie u osób z HCV o genotypie 1 obarczonych wariantem TT genu IL28B, u których prawdopodobieństwo uzyskania SVR w wyniku terapii dwulekowej jest najniższe w porównaniu z innymi wariantami genu IL28B. U pozostałych pacjentów z GT1 w terapii pierwszej linii finansowane jest wyłącznie leczenie skojarzone PegIFN α oraz RBV. [2] Po niepowodzeniu terapii dwulekowej opartej na PegIFN α w ramach programu lekowego możliwe jest finansowanie terapii trójlekowej BOC + PegIFN α + RBV lub TVR + PegIFN α + RBV u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, natomiast u pozostałych chorych jedyną opcją pozostaje obecnie leczenie objawowe, gdyż ponowne rutynowe leczenie terapią opartą na PegIFN α nie jest zalecane. [2]

Szczególną populację chorych stanowią pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowaniu interferonów (w tym z niewyrównaną marskością wątroby) lub wystąpiły objawy nietolerancji wykluczające możliwość dalszego podawania tych leków. Obecność bezwzględnych przeciwwskazań do PegIFN α , wyklucza również możliwość podawania BOC oraz TVR, w związku z czym w tej grupie pacjentów nie jest obecnie dostępna żadna skuteczna metoda leczenia WZW C. [2]

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

Przytoczone porównanie wykracza poza obowiązujące warunki refundacyjne terapii przeciwwirusowych w Polsce, pozwala jednak na ocenę opłacalności preparatu Harvoni w przypadku wprowadzenia potencjalnych zmian w programie lekowym leczenia WZW C, które zasugerowano w wymienionej powyżej opinii Rady Przejrzystości.

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy klinicznej [2].

1.4.1. Interferony pegylowane α

Pegylowany interferon α 2a (Pegasys®)

Mechanizm działania: Pegylowany interferon α 2a (PegIFN α 2a) to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej sprzężone z glikolem polietylenowym. PegIFN α 2a posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a, który stanowi cytokinę produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). [66] PegIFN α 2a poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [2]

Wskazania do stosowania: PegIFN α 2a został zarejestrowany do leczenia dorosłych z przewlekłym WZW C i stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Optymalnie PegIFN α 2a stosuje się w terapii skojarzonej z RBV, przy czym lek można również stosować w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do RBV.

Ponadto PegIFN α 2a wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 5 lat chorych na przewlekłe WZW C wcześniej nieleczonych ze stwierdzonym HCV RNA oraz w terapii przewlekłego WZW B. [2]

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii WZW C PegIFN α 2a podawany jest podskórnie w dawce 180 μ g raz na tydzień (w monoterapii i terapii skojarzonej z RBV). Terapia skojarzona z RBV trwa od 16 do 48 tygodni w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa nieodpowiadających na poprzednie leczenie terapię PegIFN α 2a powinno się prowadzić przez 72 tygodnie. [2]

Status rejestracyjny: Dnia 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację PegIFN α 2a w leczeniu WZW C pod nazwą handlową Pegasys® na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [2]

Status refundacyjny: PegIFN α 2a (preparat Pegasys) jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C i przewlekłego WZW B w ramach programów lekowych „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” oraz „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”.

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

Pegylowany interferon α 2b (PegIntron®, ViraferonPeg®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB10. [2]

Mechanizm działania: Pegylowany interferon α 2b (PegIFN α 2b) to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksylopolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2b. [121, 122] Cytokina ta produkowana jest głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym). PegIFN α 2b poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [2]

Wskazania do stosowania: PegIFN α 2b został zarejestrowany do leczenia dorosłych z przewlekłym WZW C:

- w terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC oraz RBV u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 z wyrównaną funkcją wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii,
- w terapii dwulekowej w skojarzeniu z RBV u pacjentów ze stwierdzonym HCV RNA, w tym także u osób z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV,
- w monoterapii, głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania RBV.

Ponadto PegIFN α 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku ≥ 3 lat chorych na przewlekłe WZW C wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [2]

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii skojarzonej z RBV u dorosłych preparat podawany jest podskórnie w dawce 1,5 μ g/kg m.c. na tydzień przez okres od 12 do 48 tygodni w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. W monoterapii u dorosłych zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 μ g/kg m.c. na tydzień podawana przez okres od 12 do 52 tygodni w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, tj. genotyp, wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 3). W leczeniu WZW C u dzieci lek jest podawany podskórnie w dawce 60 μ g/m² p.c. na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12 do 52 tygodni w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne są w ChPL [3–6].

Tabela 3.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała [kg]	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μ g]	Dawka dobową RBV [mg]	Masa ciała [kg]	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μ g] (dla 0,5 μ g/kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μ g] (dla 1,0 μ g/kg)
<40	50	800	30-35	15	32
40-50	64		36-45	20	40

Leczenie skojarzone PegIFNα2b + RBV			Monoterapia PegIFNα2b		
51-64	80		46-56	25	50
65-75	100		57-72	30	64
76-80	120	1000	73-88	40	80
81-85	120		89-106	50	100
86-105	150	1200	107-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Status rejestracyjny: W dniach 25 i 29 maja 2000 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację PegIFNα2b w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową odpowiednio PegIntron i ViraferonPeg na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [2]

Status refundacyjny: PegIFNα2b (preparat PegIntron) jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited.

Szczegółowy opis PegIFNα przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.4.2. Rybawiryna (Rebetol®, Ribavirin Teva®, Teva Pharma B.V.®, Ribavirin Mylan®, Copegus®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [73, 143–147]

Mechanizm działania: Rybawiryna (RBV) to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania RBV w skojarzeniu z interferonami na HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację HCV czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [73, 143–147]

Wskazania do stosowania: Preparaty RBV stosuje się w leczeniu przewlekłego WZW C wyłącznie jako element terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej. Preparaty: Rebetol®, Ribavirin Teva®, Teva Pharma B.V.®, Ribavirin Mylan® zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFNα2b lub IFNα2b u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat lub powyżej. [73, 143–145] Dodatkowo preparat Rebetol zalecany jest jako element terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC i PegIFNα2b u pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 z wyrównaną czynnością wątroby. [73] Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyżej wymienionych produktów z innymi

rodzajami interferonów. Preparat Copegus® zalecany jest wyłącznie u dorosłych w skojarzeniu z IFN α 2a i PegIFN α 2a [146, 147].

Dawkowanie i czas trwania terapii: RBV jest podawany doustnie w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem) z posiłkiem. Dobowa dawka RBV uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN α 2b i IFN α 2b wynosi od 600 do 1400 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN α 2a i PegIFN α 2a waha się w przedziale od 800 do 1200 mg. Dodatkowo dawka PegIFN α 2a zależy od genotypu wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24 do 48 lub 52 tygodni (16–72 tygodni w przypadku RBV podawanej z PegIFN α 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników, tj. wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania RBV dostępne są w ChPL [73, 143–147].

Status rejestracyjny: Dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b pod nazwą handlową Rebetol na terenie Unii Europejskiej. 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne RBV, tj.: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin Mylan. W dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a otrzymał preparat Copegus odpowiednio w dawce 200 mg i 400 mg RBV. [73, 143–147]

Status refundacyjny: RBV (preparaty Rebetol i Copegus) jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Wytwórca: Merck Sharp & Dohme Limited (Rebetol) Teva Pharma B.V (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Generics (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

1.4.3. Telaprewir (Incivo®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, ATC: J05AE11. [148]

Mechanizm działania: Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 4A – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [148]

Wskazania do stosowania: TVR przeznaczony jest do leczenia dorosłych z WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 z wyrównaną chorobą wątroby (w tym z marskością) dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i brakiem odpowiedzi na leczenie. TVR stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [148]

Dawkowanie: TVR podawany jest doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h lub w dawce 1 125 mg dwa razy na dobę (łącznie 2 250 mg/dobę). Aby uniknąć niepowodzenia leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać podawania leku. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać, jeśli w 4. lub 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 IU/ml, lub jeśli w 24. lub 36. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [148]

Tabela 4.
Schemat dawkowania TVR [148]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	W 4. tygodniu	W 12. tygodniu	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Po niepowodzeniu terapii	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

Status rejestracyjny: W dniu 19 września 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu TVR pod nazwą handlową Incivo® na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu skojarzonym WZW C. [148]

Status refundacyjny: TVR (preparat Incivo) jest aktualnie objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Wytwórca: Janssen-Cilag International NV.

1.4.4. Boceprewir (Victrelis®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy. Kod ATC: J05AE12. [149]

Mechanizm działania: Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139),

i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [149]

Wskazania do stosowania: BOC przeznaczony jest do leczenia dorosłych z WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 z wyrównaną chorobą wątroby dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. BOC stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [149]

Dawkowanie: BOC podawany jest doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę (maksymalna dawka wynosi 2400 mg). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 5). Terapię należy przerwać, jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 IU/ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [149]

Tabela 5.
Schemat dawkowania BOC [149]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8. tyg.	w 24. tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni • PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFN α + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni • PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni • PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni • PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i niereagujący na leczenie	–		48 tygodni • PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFN α + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia • PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFN α + RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) Schemat oceniano jedynie u pacjentów wcześniej leczonych, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Status rejestracyjny: Dnia 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu BOC pod nazwą handlową Victrelis® na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu skojarzonym WZW C. [149]

Status refundacyjny: BOC (preparat Victrelis) jest objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Wytwórca: Merck Sharp & Dohme Ltd

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodyka analizy ekonomicznej została ustalona na podstawie wniosków z analizy efektywności klinicznej [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii SBV stosowanym w skojarzeniu z LDV oraz opcjonalnych technologii.

W analizie ekonomicznej za główny parametr określający skuteczność leczenia obrano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*). Badania wskazują, że skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do eliminacji wirusa z organizmu stanowi istotny czynnik ograniczający tempo rozwoju zwłóknienia, marskości wątroby oraz innych powikłań przewlekłego WZW C. Korzystne rokowanie dla populacji uzyskującej SVR potwierdzono w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Morisco 2013 obejmującym 150 pacjentów z SVR. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 lat (około 35% pacjentów obserwowano powyżej 10 lat) odnotowano tylko jeden zgon, a powikłania wątrobowe raportowano zaledwie u 3 chorych. Autorzy przytoczonej pracy wnioskują, że wysoka przeżywalność i niska śmiertelność z powodów wątrobowych obserwowana w tak długim okresie dowodzi, że wśród pacjentów z WZW C osiągających SVR ryzyko rozwoju powikłań odległych jest marginalne, a co za tym idzie uzyskanie SVR stanowi dobry marker trwałego wyleczenia przewlekłego WZW C. [2]

Z kolei wyniki randomizowanego badania HALT-C, przeprowadzonego na grupie 1050 pacjentów z histologicznie zaawansowanym WZW C, którzy nie osiągnęli SVR po leczeniu PegIFN α i RBV, wskazują na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w ocenianej grupie chorych. Średnie roczne ryzyko progresji do marskości wątroby w badaniu wynosiło 9,9%. W ciągu 8 lat obserwacji zgon odnotowano u 12% chorych, a 31% chorych poddano przeszczepowi wątroby. Średnia roczna częstość powikłań wątrobowych wynosiła 3,3% u pacjentów ze zwłóknieniem oraz 7,5% u osób z marskością wątroby. [2]

Przytoczone wnioski potwierdzają wyniki dwóch przeglądów systematycznych Morgan 2013 [7] i Singal 2010 [8], w których analizowano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem wystąpienia odległych powikłań WZW C. Okres obserwacji w zgromadzonych badaniach obserwacyjnych przekraczał 2 lata. Metaanaliza uzyskanych wyników wykazała, że ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, a także niewyrównanej marskości wątroby i zgonu związanego z chorobą wątroby jest istotnie statystycznie niższe u pacjentów, u których uzyskano SVR, niż u pacjentów z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Przytoczone wnioski dotyczą zarówno pacjentów z dowolnym stopniem zwłóknienia wątroby, jak i pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem. Wyniki przeglądów szczegółowo omówiono w analizie efektywności klinicznej [2].

W odnalezionych badaniach II i III fazy dokonano porównania różnych schematów stosowania interwencji ocenianej. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat Harvoni z aktywnymi komparatorami, a także innych dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W związku z powyższym w

analizie przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego dla każdego z ocenianych schematów leczenia oraz wyróżnionych subpopulacji pacjentów w sposób niezależny wyznaczono odsetek chorych uzyskujących SVR. W porównaniu pośrednim metodą jakościową uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące schematów zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi ocenianych leków.

Zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), w przypadku badań oceniających skuteczność leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *Direct Acting Antivirals*, DAA), do których należy sofosbuwir, stosowanych w schematach bez IFN nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z aktywnym ramieniem kontrolnym uwzględniającym stosowanie IFN. W przypadku porównania z placebo, celem badania jest ocena bezpieczeństwa, a nie odpowiedzi wirusologicznej, gdyż jej uzyskanie u pacjentów z WZW C przy braku aktywnego leczenia jest bliskie 0. [2]

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych na dużych liczebnie próbach wskazują, że preparat Harvoni podawany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RBV posiada wysoką skuteczność w leczeniu przewlekłego WZW C u chorych wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia. Dodatkowo zastosowanie preparatu Harvoni pozwala na całkowite wyeliminowanie PegIFN α z leczenia WZW C.

[REDACTED]

W populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odpowiedź SVR odnotowano u 93-100% chorych z nieskutecznością terapii standardowej w zależności od zastosowanego schematu leczenia preparatem Harvoni oraz u 94%-98% chorych z nieskutecznością leczenia trójlekowego (PegIFN α + RBV + BOC/TVR) w zależności od czasu trwania terapii.

Biorąc pod uwagę istnienie różnic istotnych statystycznie w zakresie SVR, jako metodę oceny opłacalności preparatu Harvoni® w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zgodna z wytycznymi przeprowadzania ocen technologii medycznych. Zgodnie z treścią wytycznych, analizę kosztów-użyteczności przeprowadza się między innymi w przypadku, w którym porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie. [9]

Analizę opłacalności przeprowadzono dostosowując do warunków polskich model ekonomicznych dostarczony przez Zamawiającego. Struktura i założenia wykorzystanego modelu są podobne do

innych modeli wykorzystywanych w ocenie opłacalności leczenia przeciwwirusowego (por. rozdz. 15.6). Głównym parametrem klinicznym wpływającym na uzyskiwane wyniki modelowania jest odsetek pacjentów uzyskujących SVR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [9] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [10].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostosowany do warunków polskich model ekonomiczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dostosowanie analizy do warunków polskich polegało na wprowadzeniu do modelu danych kosztowych, danych dotyczących efektywności porównywanych interwencji oraz modyfikacji danych dotyczących przebiegu choroby i użyteczności stanów zdrowia. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. W aplikacji obliczeniowej dokonano niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w raporcie polskim (tj. wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [11], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy

której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.11).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji lub dokonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Jednocześnie wytyczne FDA wskazują, że w przypadku leków DAA, do których należy sofosbuwir, przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z aktywnym ramieniem kontrolnym uwzględniającym stosowanie IFN nie jest wymagane, a badania kontrolowane placebo są ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa, a nie skuteczności terapii. W takim przypadku opracowanie analizy ekonomicznej w oparciu o parametry efektywności niezależnie określone na podstawie wyników badań klinicznych dostępnych dla każdego z ocenianych schematów jest powszechnie stosowanym standardem. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, wnioskowanie na podstawie ICUR w takich przypadkach może być jednak wątpliwe. Zalecaną alternatywnym podejściem do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji jest wykorzystanie współczynnika kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

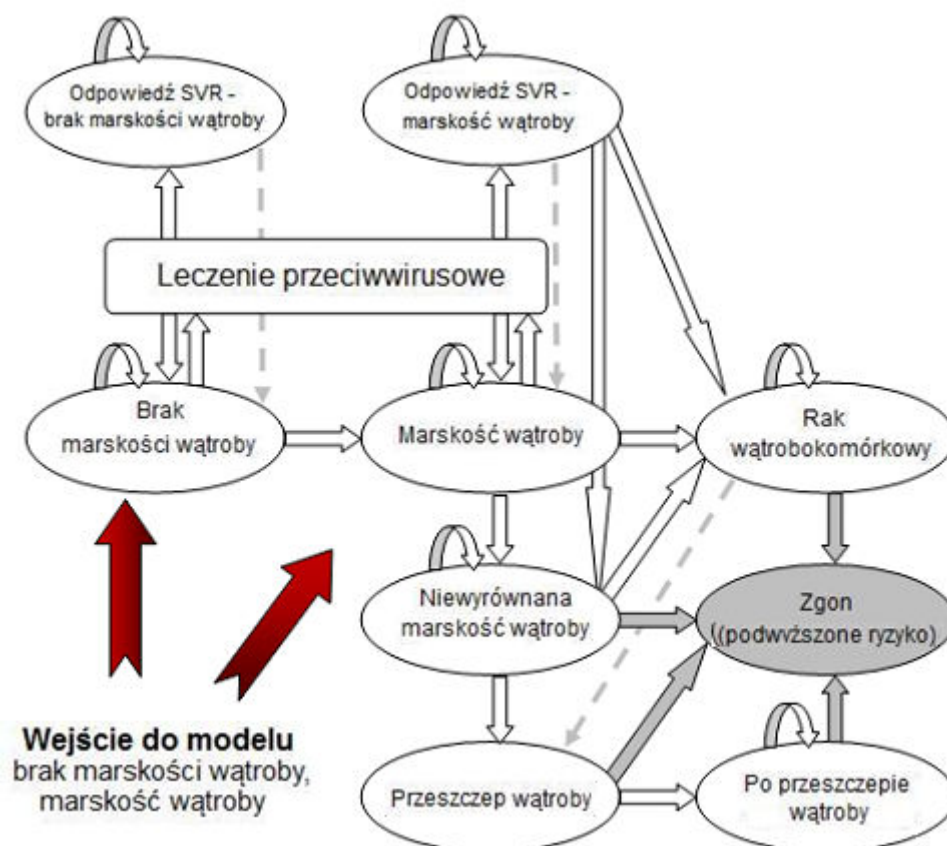
Wyniki analizy opracowane w oparciu o współczynnik CUR zostały przedstawione w aneksie.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane z interwencjami stosowanymi w terapii przewlekłego WZW C w dożywotnym horyzoncie czasowym. Model stworzony został z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę OPTUMInsight [1]. Struktura modelu została zaprojektowana w oparciu o założenia najpowszechniej wykorzystywanego modelu WZW C opublikowanego w pracy Bennett 1997 [12]. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację parametrów modelu w zakresie danych o efektywności porównywanych interwencji, danych kosztowych, użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia, charakterystyk populacji pacjentów z WZW C w Polsce, a także polskiej praktyki klinicznej i wnioskowanego zakresu refundacji SBV. W pliku obliczeniowym wprowadzono niezbędne modyfikacje, nieingerujące w podstawowe obliczenia modelu, które są wymagane w przypadku analiz ekonomicznych składanych w ramach wniosku refundacyjnego w Polsce (takie jak wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie).

W modelu wydodrębniono 9 stanów, dla których zdefiniowano odrębne prawdopodobieństwa przejść, koszty i śmiertelność. Strukturę modelu zaprezentowano na poniższym rysunku (Rysunek 1). Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące przez pierwsze 2 lata analizy oraz 1 rok począwszy od 3. roku do końca horyzontu czasowego analizy.

Rysunek 1.
Struktura modelu



Zgon może wystąpić u pacjentów w każdym stanie; wzrost śmiertelności związany z występowaniem DC, LT i HCC wyróżniono szarym kolorem. Przerwanymi strza kami oznaczono przejścia uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Modelowanie obejmuje dwa zasadnicze etapy: leczenie przeciwwirusowe (etap I) oraz przebieg choroby po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego (etap II). Po zakończeniu terapii przeciwwirusowej pacjenci, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (mierzoną po 24 tygodniach od zakończenia leczenia), przechodzą do stanów „Odpowiedź SVR – brak marskości wątroby” lub „Odpowiedź SVR – marskość wątroby” zależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Mimo, że ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów skutecznie leczonych jest znikome [2], w analizie uwzględniono, że u pacjentów z marskością wątroby uzyskujących SVR może wystąpić progresja do niewyrównanej marskości wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. W podstawowej analizie założono, że pozostali pacjenci uzyskujący SVR nie doświadczają nawrotu choroby. Wpływ tego założenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Pacjenci, u których nie uzyskano SVR, przenoszeni są do odpowiednich stanów bez SVR: „Brak marskości wątroby” lub „Marskość wątroby” w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby. W kolejnych cyklach modelu mogą u nich wystąpić inne powikłania

wątrobowe, m.in. niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*), rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), przeszczep wątroby (LT, *liver transplant*), zgodnie ze schematem przejść zaprezentowanym na Rysunek 1. Pacjenci po przeszczepie wątroby mają dość wysokie ryzyko nawrotu zakażenia [13], jednak odsetek pacjentów, u których wykonany zostanie przeszczep, jest w modelu niski. W związku z tym dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci po przeszczepie nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej.

Do każdego stanu w modelu przypisano śmiertelność zależną od płci i wieku pacjenta. Dodatkowo dla stanów DC, HCC i LT uwzględniono podwyższoną śmiertelność pacjentów związaną z chorobą wątroby (oznaczone na diagramie jako ciemnoszare strzałki).

Do każdego stanu w modelu przypisano koszty oraz użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie.

2.3. Populacja docelowa

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę sposób postępowania w trakcie terapii przeciwwirusowej określony w obowiązującym i zaproponowanym programie lekowym dla interwencji ocenianej i jej komparatorów oraz strukturę dostosowanego modelu, wyodrębniono trzy subpopulacje pacjentów, dla których oddzielnie wygenerowano wyniki analizy. Poszczególne subpopulacje obejmują pacjentów, u których:

- dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego, u których może być zastosowana terapia interferonami,
- wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe zakończyło się niepowodzeniem,
- nie może być zastosowana terapia interferonami.

[REDACTED]

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przewlekłe WZW C to choroba rozwijająca się przez wiele lat. Prowadzi ona do powikłań zagrażających życiu (niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy) i generujących wysokie koszty leczenia. Ciężkie powikłania występują głównie u pacjentów, u których terapia przeciwwirusowa nie doprowadziła do osiągnięcia SVR. Różnice w skuteczności porównywanych interwencji w zakresie SVR będą miały wpływ na różnice w kosztach leczenia późnych powikłań WZW C, jak również w jakości życia pacjentów oraz ich przeżyciu. W związku z tym uznano za zasadne uwzględnienie przy ocenie opłacalności interwencji stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C dożywotniego horyzontu czasowego pozwalającego na ocenę przyszłych skutków leczenia przeciwwirusowego.

2.7. Efekty zdrowotne

Podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

- odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Skuteczność terapii przeciwwirusowej została określona w analizie za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C, oceny SVR (wykonywanej poprzez oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową) należy dokonać po 24 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego. Jednocześnie dane dotyczące tego punktu końcowego dla terapii z SBV/LDV raportowane w badaniach klinicznych zgromadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej dostępne były niemal wyłącznie po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z zapisami ChPL Harvoni [15], zgodność między SVR12 i SVR24 po leczeniu SBV wykazuje dodatnią wartość predykcijną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcijną wynoszącą 99%. W związku z tym w opracowanych obliczeniach uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24), a tam gdzie dane takie nie były dostępne - po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, uwzględnione wartości zastosowano do 24. tygodnia po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Przyjęte w obliczeniach utożsamienie SVR12 i SVR24 dla ocenianej interwencji nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami, u których uzyskano SVR, wyznaczono na podstawie badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Wyniki w zakresie SVR, określające skuteczność terapii przeciwwirusowej, są głównym czynnikiem determinującym różnice w pozostałych efektach zdrowotnych: LY oraz QALY.

Oczekiwanie przeżycie pacjentów zależne jest od ryzyka zgonu, które jest wyższe dla pacjentów nieuzyskujących SVR. Osoby leczone nieskutecznie mają zwiększone ryzyko wystąpienia marskości wątroby i innych powikłań ze strony wątroby cechujących się podwyższoną śmiertelnością. Im większy odsetek pacjentów z SVR tym przeciętnie dłużej pacjenci będą żyli.

Oczekiwanie przeżycie skorygowane o jakość (QALY) jest wyznaczone przy uwzględnieniu zarówno oczekiwanego przeżycia, jak i jakości życia chorych z poszczególnymi modelowanymi powikłaniami. Każdy stan modelu ma przypisaną wartość użyteczności odzwierciedlającą jakość życia w tym stanie. QALY wyznaczone jest jako średnie przeżycie ważone użytecznością stanów zdrowia, w których pacjent znajduje się w okresie uwzględnionym w modelu. Im większa będzie skuteczność terapii (SVR), tym mniej pacjentów doświadczy ciężkich powikłań i tym lepsza będzie ich jakość życia, a przez to też wyższe QALY.

Wyniki modelu obejmują także:

- liczbę wystąpień wyrównanej marskości wątroby na 10 000 pacjentów,
- liczbę wystąpień niewyrównanej marskości wątroby na 10 000 pacjentów,
- liczbę wystąpień HCC na 10 000 pacjentów,
- liczbę przeszczepów wątroby na 10 000 pacjentów,
- liczbę zgonów na 10 000 pacjentów.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty związane z występowaniem działań niepożądanych,
- koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Koszty leków, monitorowania i diagnostyki terapii przeciwwirusowej stanowią bezpośrednie koszty medyczne i zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków aktualnie refundowanych w analizie podstawowej ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku [16]. W analizie wrażliwości (scenariusz 9) uwzględniono koszty tych leków zgodne z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFN α pokrywali producenci interferonów [17]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po zmianach zasad refundacji – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [18] (por. 15.1). Wobec tego w analizie przyjęto, że koszty RBV w schematach, w których jest ona stosowana wraz z PegIFN α , są uwzględnione w kosztach interferonów. W związku z tym dla terapii alternatywnych, które uwzględniają stosowanie PegIFN α , w analizie nie naliczono dodatkowego kosztu RBV. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte w analizie podejście w zakresie naliczania kosztu RBV jest konserwatywne (tj. prowadzi do zniżenia kosztów komparatorów), dlatego nie rozważano innych potencjalnie możliwych sposobów kalkulacji tego kosztu.

Koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem terapii przeciwwirusowych w ramach programu lekowego oszacowano w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym*.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby i zostały ustalone na podstawie publikacji Kaczor 2012 (por. rozdz. 3.9.4).

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [9, 10].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1a),
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1b),
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz 1c).

2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące (12 tygodni) dla dwóch pierwszych lat oraz rok dla kolejnych. Uwzględnienie początkowo krótszego cyklu pozwala modelować różnice pomiędzy strategiami leczenia o różnej długości okresu stosowania w tym samym modelu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [19]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 200 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cenę progową. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla prawdopodobieństw przejść, odsetków pacjentów uzyskujących SVR i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych oraz spadków/wzrostów użyteczności przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono następujące charakterystyki pacjentów:

- wiek,
- płeć,
- masa ciała,
- poziom zwłóknienia wątroby.

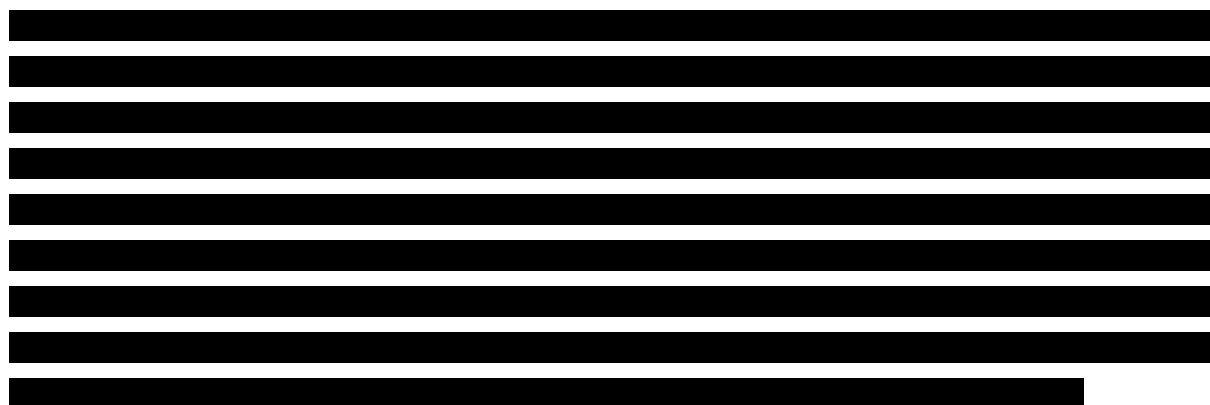
Struktura wiekowa i płciowa uwzględniona w obliczeniach analizy ma wpływ jedynie na prawdopodobieństwo zgonu z ogólnych przyczyn (*all-cause mortality*). Masa ciała wpływa na koszty leczenia, gdyż dawkowanie PegIFN α 2b i RBV wyrażone jest w jednostkach na kg masy ciała. Struktura zwłóknienia z kolei wpływa na częstość występowania powikłań wątrobowych, gdyż u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest wyższe.

Rozważane w analizie subpopulacje pacjentów (patrz rozdz. 2.3) wyróżnione ze względu na wariant genu IL28B i etap leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu terapii i pacjenci niekwalifikujący się do terapii interferonami) wpływają na wybór schematu i skuteczność zastosowanego leczenia przeciwwirusowego.

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie badań klinicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce zidentyfikowanych w ramach przeszukania bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), obowiązującego i proponowanego programu lekowego leczenia WZW C [21] oraz strony internetowej AOTMiT [22]. Szczegółowy opis strategii przeszukania przeprowadzonego w bazie GBL przedstawiono w aneksie (rozdział 15.2). Na stronach AOTMiT zidentyfikowano trzy wnioski refundacyjne dotyczące leczenia w zdefiniowanej populacji chorych - jeden dla boceprewiru (Victrelis®) i dwa dla telaprewiru (produkt Incivo®). W trakcie analizy przedłożonych w agencji dokumentów odnaleziono publikację Kaczor 2012 [23] stanowiącą jedno z głównych źródeł danych wykorzystanych w analizach dla telaprewiru. Raportowane w niej dane dotyczą 813 dorosłych z przewlekłym WZW C zarażonych wirusem HCV o genotypie 1, których leczono w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech spośród 65 ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) w Polsce.

Charakterystyki populacji docelowej określone na podstawie przytoczonych źródeł danych zestawiono z charakterystykami pacjentów z badań klinicznych oceniających skuteczność Harvoni [2].

3.1.1. Wiek



Dane dotyczące wieku pacjentów poddanych terapii przeciwwirusowej w Polsce zidentyfikowano w 9 pracach odnalezionych w ramach przeszukania GBL (Tabela 7). Średni wiek pacjentów z WZW C w Polsce oszacowany na podstawie danych z przytoczonych badań wynosi 42 lata (Tabela 7).

Tabela 7.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce

Badanie	Liczebność	Wiek [lata]
Adamek 2007 [24]	210	43
Berak 2007 [25] (TN)	237	42
Doszyń 2013 [26]	72	39
Horban 2006 [27]	94	43
Juszczak 2004 [28] (79% pacjentów TN)	150	39
Juszczak 2005 [29] (73% pacjentów TN)	466	40
Kołąkowska 2008 [30] (TN)	67	40
Mach 2011 [31]	260	44
Ząbek 2013 [32] (TN)	91	48
Średnia		42

Wyniki zgromadzonych badań nie wskazują na występowanie różnic w średnim wieku pacjentów dotychczas nieleczonych (Berak 2007, Kołąkowska 2008, Ząbek 2013) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Dane dotyczące wieku chorych z WZW C w Polsce raportowane w publikacji Kaczor 2012 przedstawiono z podziałem na etap leczenia przeciwwirusowego (dotychczas nieleczeni i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia). Raportowany w badaniu średni wiek dla pacjentów dotychczas nieleczonych wynosi 46 lat, zaś dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego jest równy 51 lat. Podane wartości odbiegają od danych z badań przeprowadzonych w populacji pacjentów leczonych przeciwwirusowo w Polsce (patrz Tabela 7). Wydaje się, że zaobserwowane rozbieżności mogą wynikać z różnic w kryteriach włączenia do

programu lekowego i zapisach protokołów uwzględnionych badań klinicznych (do wybranych badań nie włączano m.in. pacjentów z marskością wątroby). Ponadto w przeważającej większości pacjenci w przytoczonych badaniach nie byli leczeni przeciwwirusowo przed momentem włączenia do badania. Czynniki te mogły wpłynąć na zaniżenie wieku pacjentów w badaniach, nie sposób jednak precyzyjnie określić przyczyn zaobserwowanych rozbieżności.

Tabela 8.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w publikacji Kaczor 2012

Badanie	N	Wiek [lata]
Pacjenci wcześniej nieleczeni	586	46
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia	227	51

a) wartość oszacowana na podstawie danych dostępnych w badaniu (podano średni wiek dla każdego z ocenianych schematów leczenia)

Biorąc pod uwagę źródło danych wykorzystanych w publikacji Kaczor 2012 (SMPT), znaczną liczebność badanej populacji oraz uwzględnione rozróżnienie wartości średniego wieku w populacji pacjentów dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, wartości raportowane w tej pracy uznano za najbardziej wiarygodne i uwzględniono (wraz z uwzględnionym w pracy podziałem na pacjentów TN i TE) w analizie podstawowej niniejszego opracowania. W celu przetestowania wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy w analizie wrażliwości przyjęto, że średni wiek pacjentów z populacji docelowej (dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej) jest równy wartości średniej z uwzględnionych badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce.

Uwzględnione w obliczeniach wartości średniego wieku pacjentów z populacji docelowej porównano z charakterystykami pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Średnia wieku pacjentów z wszystkich badań wynosi 53 lata, a zakres średnich z poszczególnych badań wynosi od 52 do 56 lat (Tabela 9). Wartości te są zbliżone z założeniami analizy podstawowej niniejszego opracowania.

Tabela 9.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w badaniach oceniających skuteczność Harvoni

Badanie	Liczebność	Wiek [lata]
ION-1	865	53
ION-2	440	56
ION-3	647	52
LONESTAR	100	50
ELECTRON	19	59
Średnia	513	53

a) wartość oszacowana na podstawie danych dostępnych w badaniu (podano średni wiek dla każdego z ocenianych schematów leczenia)

3.1.2. Płeć

Dane dotyczące rozkładu płci u pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce przyjęto na podstawie danych zaczerpniętych z publikacji Kaczor 2012 [23]. W przytoczonej pracy raportowano wyniki z podziałem na chorych dotychczas nieleczonych, jak i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej, reprezentatywne dla zdefiniowanej populacji pacjentów.

Tabela 10.
Rozkład pacjentów ze względu na płeć na podstawie publikacji Kaczor 2012

Populacja	Liczebność	Mężczyźni n (%)	Kobiety n (%)
Pacjenci wcześniej nieleczeni	589	309 (53%)	277 (47%)
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia	227	136 (60%)	91 (40%)

3.1.3. Masa ciała

W analizie przyjęto, że masa ciała pacjenta z populacji docelowej nie zależy od genotypu wirusa HCV, stopnia zwłóknienia wątroby oraz etapu leczenia przeciwwirusowego.

Masę ciała pacjentów z przewlekłym WZW C zaprezentowano w 5 pracach zidentyfikowanych w ramach przeszukania GBL (Tabela 11). Średnia masa ciała pacjentów z WZW C w Polsce określona na podstawie odnalezionych badań wynosi 75 kg.

Tabela 11.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej

Badanie	Liczebność	Masa ciała [kg]
Berak 2007	237	75
Doszyń 2013	72	74
Juszczak 2004	150	74
Juszczak 2005	466	76
Koźlakowska 2008	67	72
Średnia		75

a) wartość wyznaczona na podstawie SE raportowanego w analizowanej pracy

Średnia masa ciała pacjentów z WZW C oszacowana na podstawie danych z pracy Kaczor 2012 wynosi 76 kg i jest bliska wartości uzyskanej na podstawie uwzględnionych badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce.

Zgodnie z wyborem źródła danych uwzględnionych dla wieku pacjentów z populacji docelowej, w analizie przyjęto średnią masę ciała pacjenta na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012. Z uwagi na zgodność uwzględnionej wartości oraz wartości średniej z odnalezionych badań nie przeprowadzono dodatkowej analizy wrażliwości w rozważanym zakresie.

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność Harvoni nie podano masy ciała, a jedynie wskaźnik BMI. Na podstawie raportowanych średnich wartości BMI dla populacji z badań oszacowano średnią masę ciała pacjentów przy założeniu, że przeciętny wzrost wynosi 1,7 m (Tabela 12). Przy takim założeniu średnia masa ciała pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych wynosiłaby 80 kg, o 4 kg więcej niż średnia oszacowana na podstawie danych z pracy Kaczor 2012. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie badania z wyjątkiem ION-1 przeprowadzone były poza Europą, a zatem charakterystyka uwzględnionych w badaniach klinicznych populacji pacjentów może odbiegać od charakterystyki pacjentów z WZW C w Polsce.

Tabela 12.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w badaniach oceniających skuteczność Harvoni

Badanie	Liczebność	BMI	Masa ciała ^b [kg]
ION-1	865	27	78
ION-2	440	28	81
ION-3	647	28	81
LONESTAR	100	30	86
ELECTRON	19	29	85
Średnia		28	80

a) wartość oszacowana na podstawie danych dostępnych w badaniu (podano średnie BMI dla każdego z ocenianych schematów leczenia);
b) obliczono na podstawie BMI przy założeniu wzrostu 1,7 m

3.1.4. Zwłóknienie wątroby

Strukturę stopni zwłóknienia wątroby w populacji chorych z WZW C w Polsce określono na podstawie danych z badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce, które odnaleziono w bazie GBL oraz publikacji Kaczor 2012.

Rozkład stopni zwłóknienia wątroby w ocenianej populacji chorych w publikacji Kaczor 2012 [23] raportowano z podziałem na pacjentów dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. Przyjęte rozróżnienie wydaje się być zasadne, gdyż u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej należy spodziewać się bardziej zaawansowanego zwłóknienia wątroby niż u pacjentów dotychczas nieleczonych. Dane raportowane w pracy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Rozkład pacjentów ze względu na stopnie zwłóknienia wątroby na podstawie publikacji Kaczor 2012

Badanie	Populacja	N	Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera)				
			F0	F1	F2	F3	F4
Kaczor 2012 ^a	Pacjenci wcześniej nieleczeni	489	3,96%	30,69%	33,66%	17,82%	13,86%
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Pacjenci wcześniej leczeni	205	5,05%	26,26%	31,31%	22,22%	15,15%
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) wartości w badaniu nie sumowały się do 100%, zostały przeskalowane

W 7 badaniach odnalezionych w bazie GBL (Adamek 2007 [24], Berak 2007 [25], Doszyń 2013 [26], Horban 2006 [27], Juszczak 2004 [28], Juszczak 2005 [29], Kołakowska 2008 [30]) oceny stopnia zwłóknienia wątroby dokonano wykorzystując skalę Scheuera. W Mach 2011 [31] zastosowano metodę Batts-Ludwig, zaś w pracy Ząbek 2013 [32] nie podano informacji o metodzie i wynikach oceny stopnia zwłóknienia wątroby. [REDACTED]

Tabela 14.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Populacja	N	Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera)				
			F0	F1	F2	F3	F4
Juszczak 2004 ^a	79% TN	97	13%	40%	34%	11%	1%
Juszczak 2005 ^b	73% TN	386	5%	32%	39%	17%	7%
Kołakowska 2008 ^c	100% TN	60	13%	27%	35%	17%	8%
Średnia			8%	33%	38%	16%	6%
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

W wybranych badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii przeciwwirusowych raportowano stopień zwłóknienia wątroby mierzony w skali METAVIR. Ze względu na bardzo zbliżone definicje poszczególnych stopni zwłóknienia wątroby w skali METAVIR i w skali Scheuera [2], utożsamienie tych dwóch skal nie powoduje znaczących błędów we wnioskowaniu i było dokonywane w publikowanych pracach, np. Thein 2008 [33].

Odsetek pacjentów z marskością wątroby raportowano w pięciu odnalezionych badaniach klinicznych oceniających Harvoni (Tabela 15). Wartość tego odsetka w badaniach waha się od 0% do 100%, przy wartości średniej równej 13% (Tabela 15). Wartość ta jest zbliżna z wartością podaną dla pacjentów dotychczas nieleczonych w publikacji Kaczor 2012 (14%).

Średnia wartość odsetka pacjentów z marskością wątroby w badaniach dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce (wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań) wynosi 6%, przy czym większość pacjentów w tych badaniach (ok. 80%) nie było wcześniej leczonych. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na pacjentach wcześniej nieleczonych odsetek ten jest zbliżony (ION-1, ION-3 – średnio 9%).

Tabela 15.
Odsetek pacjentów z marskością wątroby w badaniach polskich oraz w badaniach oceniających skuteczność Harvoni

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z marskością wątroby
Badania polskie			
Juszczak 2004	79% TN	67	1%
Juszczak 2005	73% TN	466	7%
Kołąkowska 2008	100% TN	150	8%
Średnia			6%
Badania uwzględnione w analizie klinicznej			
ION-1	100% TN	865	16%
ION-2	TN/TE	440	20%
ION-3	100% TN	647	0%
LONESTAR	60% TN	100	22%
ELECTRON	100% TE	19	100%
Średnia	Wszystkie		13%
	100% TN		9%

3.1.5. Genotypy wirusa HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [34]. W związku z tym rozkład genotypów na potrzeby analizy ekonomicznej wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji polskiej, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszkucia GBL. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

Publikacja	Populacja	N	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a					
			1	2	3	4	5	6
Berak 2007	pacjenci z przewlekłym WZW C	237	89% ^b	11%	-			
Brojer 2000	dorośli zakażeni WZW C, z HCV-RNA	286	83%	0%	16%	1%	0%	0%
Brojer 2008	dawcy krwi (2007)	74	74%	0%	21%	5%	0%	0%
Juszczak 2005	pacjenci z przewlekłym WZW C	466	87%			13% ^d		
Kozłowski 2012	pacjenci z przewlekłym WZW C	923	66%	0%	27%	7%	0%	0%
Łapiński 2009	pacjenci zakażeni WZW C	673	67%	0%	26%	6%	0%	0%
Panasiuk 2012^c	pacjenci zakażeni WZW C	14 651	81%	0%	14%	5%	0%	0%
Stańczak 1999	pacjenci z WZW C	1385	93%	1%	3%	3%	0%	0%
Tyczyno 2007	dorośli zakażeni WZW C	358	81%	0%	15%	4%	0%	0%

a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami;

b) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 2 i 3;

c) przeskalowane, gdyż u części pacjentów raportowano mieszany genotyp;

d) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 1.

Dane raportowane w publikacji Panasiuk 2012 obejmują chorych leczonych w ośrodkach z całej Polski. Autorzy prezentują zmieniającą się strukturę genotypów na przestrzeni lat 2003–2012 z rosnącym udziałem genotypu 1 i malejącym udziałem genotypu 3. Taka zmiana struktury w czasie jest pochodną skuteczności terapii przeciwwirusowej – wśród pacjentów z genotypem 1 terapia standardowa PegIFN α + RBV (stosowana w latach 2003–2012) ma skuteczność jedynie 45%, podczas gdy dla genotypu 3 skuteczność wynosi aż 78% [2]. Skuteczne leczenie zakażonych HCV o genotypie 3 powoduje stopniowe zmniejszanie się tej grupy chorych, a ostatecznie może doprowadzić do całkowitego wyeliminowania tych zakażeń.

W związku z powyższym w kontekście niniejszej analizy należy przyjąć, że aktualna struktura genotypów HCV w Polsce odpowiada danym raportowanym w publikacji Panasiuk 2012 dla okresu 2011-2012. Wśród wszystkich zakażonych HCV genotyp 1 występuje u 87%, genotyp 3 u 9%, a genotyp 4 u 5% chorych (Tabela 17). Według cytowanej publikacji w Polsce odnotowano pojedyncze przypadki zakażeń HCV o genotypie 2 (0,1%) i genotypie 6 (0,09%), a jednocześnie nie

zarejestrowano zachorowania wywołanego genotypem 5 HCV. U 1,6% chorych stwierdzono zakażenie dwoma lub większą liczbą genotypów HCV.

Tabela 17.
Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012

Rok	Rozpowszechnienie genotypu (%) ^a					
	1	2	3	4	5	6
2003-2004	73%	0%	18%	9%	0%	0%
2005-2006	82%	0%	14%	4%	0%	0%
2007-2008	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2009-2010	81%	0%	14%	5%	0%	0%
2011-2012	87%	0%	9%	5%	0%	0%

a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami, dane przeskalowano

3.1.6. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 18) zestawiono wartości uwzględnione w analizie w zakresie charakterystyk pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 18.
Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C

Parametr	Scenariusz	Badania polskie	
		TN	TE
Wiek	Analiza podstawowa	46 lat	51 lat
	Scenariusz 2	42 lat	42 lat
Masa ciała	Analiza podstawowa	76 kg	
Genotypy wirusa	Analiza podstawowa	G1: 87%, G2: 0%, G3: 9%, G4: 5%, G5: 0%, G6: 0%	

3.2. Czas trwania terapii

3.2.1. Schematy zawierające sofosbuwir i ledipaswir

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

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

3.2.2. Schematy zawierające boceprewir lub telaprewir

Długość terapii trójlekowej u pacjentów z przewlekłym WZW C przyjęto w niniejszej analizie zgodnie z wartościami uwzględnionymi w analizie wpływu na budżet będącej częścią raportu HTA dla BOC [35] oraz w analizie ekonomicznej dla TVR przedłożonej w NICE [36]. Długości terapii z zastosowaniem BOC i TVR uwzględnione w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Czas trwania terapii z zastosowaniem schematów BOC + PegIFN α + RBV i TVR + PegIFN α + RBV

Populacja		Czas trwania terapii
BOC + PegIFNα + RBV		
F1-F3	Wcześniej nieleczeni	22,0 tyg. BOC 27,9 tyg. PegIFN α + RBV
	Wcześniej leczeni	26,1 tyg. BOC 38,5 tyg. PegIFN α + RBV
F4	Wcześniej nieleczeni	31,0 tyg. BOC 35,0 tyg. PegIFN α + RBV
	Wcześniej leczeni	38,2 tyg. BOC 42,2 tyg. PegIFN α + RBV
	Łącznie	34,4 tyg. BOC 38,4 tyg. PegIFN α + RBV
TVR + PegIFNα + RBV		
F1-F4	Wcześniej nieleczeni	10,7 tyg. TVR 26,9 tyg. PegIFN α + RBV
	Wcześniej leczeni	10,7 tyg. TVR 38,6 tyg. PegIFN α + RBV

3.2.3. Schemat dwulekowy z peginterferonem α

Długość terapii standardowej w schemacie dwulekowym PegIFN α + RBV wyznaczono na podstawie zasad określonych w programie leczenia przewlekłego WZW C. Szczegółowe rozważania dotyczące długości terapii dwulekowej przedstawiono w aneksie analizy wpływu na budżet [14], wartości przyjęte w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Czas trwania terapii z zastosowaniem schematu dwulekowego zawierającego PegIFN α

Stopień zwłóknienia	PegIFN α 2b + RBV [tyg.]	PegIFN α 2a + RBV [tyg.]
F1-F2	38,9	40,3

Stopień zwłóknienia	PegIFN α 2b + RBV [tyg.]	PegIFN α 2a + RBV [tyg.]
F3-F4	43,0	43,0

3.3. Efektywność interwencji

Efektywność porównywanych interwencji oceniono na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W dalszej części rozdziału przedstawiono wyniki badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej oraz uśrednione parametry skuteczności (odsetek pacjentów uzyskujących SVR) dla poszczególnych schematów wyznaczone na ich podstawie. W przypadku gdy komparatorem jest leczenie objawowe przyjęto, że skuteczność terapii (tj. odsetek pacjentów uzyskujących SVR) wynosi 0%.

3.3.1. Schematy zawierające sofosbuwir i ledipaswir

Skuteczność schematów zawierających preparat Harvoni, mierzona w analizie za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR24, określono na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej. W zgromadzonych badaniach dla Harvoni nie raportowano danych dla SVR24. Zgodnie z ChPL Harvoni, w analizie przyjęto, że odsetek pacjentów z SVR24 jest równy odsetkowi pacjentów z SVR12 i w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące tego punktu końcowego.

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia preparatem Harvoni w wyróżnionych subpopulacjach pacjentów (Tabela 22). Skuteczność rozważanych schematów wyznaczono jako średnią z badań, w których je stosowano, ważoną liczebnościami uwzględnionych populacji pacjentów (Tabela 23).

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

Tabela 24.
Odsetek pacjentów uzyskujących SVR dla schematów zawierających TVR lub BOC – skuteczność przyjęta w analizie

Populacja	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z SVR		Źródło
TN, ogółem	BOC + PegIFN α + RBV	610/940	65%	SPRINT-1, SPRINT-2
	TVR + PegIFN α + RBV	1107/1503	74%	ADVANCE, Marcellin 2011, OPTIMIZE, PROVE-1, PROVE-2
TN, TT IL28B	BOC + PegIFN α + RBV	49/86	57%	SPRINT-2
	TVR + PegIFN α + RBV	92/140	66%	ADVANCE, OPTIMIZE, PROVE-2
TE	BOC + PegIFN α + RBV	288/457	63%	Flamm 2013, RESPOND-2
	TVR + PegIFN α + RBV	795/1293	61%	ATTAIN, OPTIMIZE, PROVE-3, REALIZE

3.3.3. Terapia dwulekowa (PegIFN α + RBV)

Skuteczność terapii dwulekowej (PegIFN α + RBV), mierzona jako odsetek pacjentów uzyskujących SVR24, uzyskano w badaniach odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie klinicznej oraz w analizie skuteczności schematów SBV/LDV (rozdz. 3.3.1), w obliczeniach dla PegIFN α uwzględniono dane dotyczące SVR24, a w przypadku braku takich danych w badaniu – SVR12.

Średnie parametry skuteczności przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Odsetek pacjentów uzyskujących SVR dla schematów PR48 – skuteczność przyjęta w analizie

Populacja	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z SVR		Źródło
TN	PR48	2260/5254	43%	Analiza efektywności klinicznej [2]

3.4. Progresa choroby

Kohorta symulowana w dostosowywanym modelu przemieszcza się między następującymi stanami:

- zwłóknienie wątroby (F1–F3 wg METAVIR),
- marskość wątroby (F4 wg METAVIR),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*),
- przeszczep wątroby (LT, *liver transplantation*),
- zgon.

W modelu dodatkowo wyróżniono stany uwzględniające pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR):

- zwłóknienie wątroby, SVR,
- marskość wątroby, SVR.

W wyniku zastosowanego leczenia przeciwwirusowego część pacjentów, u których uzyskano SVR, przejdzie do jednego z wymienionych powyżej stanów z SVR. U pozostałych pacjentów, u których nie udało się wyeliminować wirusa, może wystąpić progresja choroby i w konsekwencji marskość wątroby. Możliwe jest ponadto wystąpienie ciężkich powikłań przewlekłego WZW C (niewyrównanej marskości lub raka wątrobowokomórkowego), które z kolei mogą prowadzić do przeszczepu wątroby. W każdym cyklu w modelu uwzględniono ponadto możliwość zgonu z przyczyn związanych z chorobą wątroby, jak również z przyczyn naturalnych.

W modelu założono, że u pacjentów bez marskości wątroby, u których uzyskano SVR, dochodzi do zahamowania rozwoju włóknienia, czyli że nie nastąpi u nich rozwój marskości wątroby, ani nie wystąpią żadne inne ciężkie powikłania wątrobowe. Założenia te poparte są badaniami klinicznymi, w których obserwowano nie tylko zatrzymanie rozwoju włóknienia wątroby, ale nawet poprawę w tym zakresie u pacjentów z SVR [37, 38]. Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów, u których uzyskano SVR, jest o 60–70% niższe niż u pacjentów bez SVR, a ryzyko rozwoju choroby wątroby lub DC jest niższe o 65–90% [39].

Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów uzyskujących SVR jest niewielkie, wyniki przeglądu systematycznego Ng 2011 wskazują, że wynosi ono średnio mniej niż 1% w skali roku [39]. Jednocześnie ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych wśród pacjentów z SVR jest istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z marskością wątroby niż u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu niższym niż F4. Ze względu na znikome ryzyko nawrotu, w analizie podstawowej zdarzenie to uwzględniono jedynie w populacji pacjentów z marskością wątroby. W analizie wrażliwości przyjęto, że nawrót może wystąpić również u pozostałych pacjentów z SVR, a ryzyko jego wystąpienia wynosi 1% rocznie (co odpowiada 3,5% w skali 5 lat), a zatem jest kilkukrotnie wyższe niż raportowane to jest w badaniach.

Dalsza część rozdziału zawiera opis źródeł danych wykorzystanych do oszacowania tempa rozwoju włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań przewlekłego WZW C. Odnalezione badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby są wynikiem przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (por. rozdz. 15.5.5).

3.4.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

W dostosowywanym modelu wyróżniono dwa stany związane z zaawansowaniem włóknienia wątroby: zwłóknienie bez marskości oraz marskość wątroby. Odnosząc się do klasyfikacji METAVIR, stany te odpowiadają pacjentom ze zwłóknieniem w stopniu do F3 (bez marskości) oraz F4 (marskość).

W ramach dostosowania modelu poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby i marskości. W wyniku przeprowadzonego

przeszukania baz informacji medycznych (por. rozdz. 15.5.5) zidentyfikowano pracę Thein 2008 [33], będącą najnowszym i kompleksowym przeglądem systematycznym badań dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby. Celem pracy była estymacja metodą MMLE (metoda największej wiarygodności z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zwłóknienia wątroby w przebiegu WZW C. Do przeglądu włączono 95 badań opublikowanych w okresie od 1990 do 2007 roku przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów. Zastosowanie metody MMLE umożliwiło oszacowanie prawdopodobieństw zależnych od stanu zdrowia pacjentów. Prawdopodobieństwa progresji oszacowano w przeglądzie dla poszczególnych stanów wg klasyfikacji METAVIR (F0 → F1 → F2 → F3 → F4). Wyznaczone w pracy średnioroczne ryzyko progresji zwłóknienia o jeden stopień wyniosło 8,5–12% (Tabela 26, ze względu na znaczną heterogeniczność badań przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych), co oznacza, że po 20 latach od zachorowania marskość wątroby występuje u około 7–18% pacjentów.

W ramach przeprowadzonych przeszukań, obok pracy Thein 2008, zidentyfikowano dwa inne przeglądy: Freeman 2001 [40] i John-Baptiste 2010 [41] (praca dotyczy rozwoju choroby u pacjentów stosujących narkotyki dożylnie), w których po 20 latach od zachorowania marskość rozwinęła się odpowiednio u 4–22% oraz 15% pacjentów z ocenianych populacji (liczących sobie odpowiednio 18 821 i 6457 osób). Wyniki tych przeglądów nie odbiegają od wyników pracy Thein 2008. W związku z tym w analizie ekonomicznej wykorzystano dane z przeglądu Thein 2008 jako najnowszego opracowania dotyczącego prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby w populacji ogólnej pacjentów z WZW C. Przegląd ten został wykorzystany m.in. w analizie ekonomicznej dla BOC przeprowadzonej na potrzeby wniosku o objęcie refundacją w leczeniu WZW C w Wielkiej Brytanii i został tam uznany jako wiarygodne źródło danych [42]

Wartości rocznych prawdopodobieństw progresji dla poszczególnych stanów wg klasyfikacji METAVIR zaczerpnięte z pracy Thein 2008, które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Roczne prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008)

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo przejścia [CI _{95%}]
F0→F1	0,117 [0,104; 0,130]
F1→F2	0,085 [0,075; 0,096]
F2→F3	0,120 [0,109; 0,133]
F3→F4 (marskość)	0,116 [0,104; 0,129]

Model przyjęty w niniejszej analizie uwzględnia tylko dwa stany – „brak marskości wątroby” (tj. F1-F3) oraz „marskość” (tj. F4). Aby wykorzystać dane z Thein 2008 do modelowania progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), konieczne było zatem oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia marskości wątroby u pacjentów bez marskości. W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „brak

3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

Dane dotyczące progresji choroby z wyrównanej marskości (F4) do niewyrównanej marskości (DC) lub raka wątrobowokomórkowego (HCC) uzyskano w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE). Zastosowana strategia (por. rozdział 15.5.5) zwróciła 140 publikacji. Wśród odnalezionych prac znalazły się trzy przeglądy systematyczne: Ng 2011 [39] i Singal 2010 [8], w którym oceniono wpływ odpowiedzi SVR na ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych oraz Alazawi 2010 [43], w którym analizowano historię naturalną WZW C w populacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Dodatkowo odnaleziono dwie nowsze publikacje nieuwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach: Huang 2015 [44] i Samonakis 2014 [45], które również zostały włączone do obliczeń.

Z uwagi na cele i zakresy odnalezionych przeglądów, prawdopodobieństwo progresji z CC do DC u pacjentów po niepowodzeniu zastosowanego leczenia przeciwwirusowego (brak SVR) wyznaczono na podstawie badań włączonych do przeglądu Alazawi 2010, zaś u pacjentów uzyskujących SVR na podstawie przeglądów Ng 2011 i Singal 2010.

Praca Alazawi 2010 jest przeglądem systematycznym literatury (baza MEDLINE, data ostatniego przeszukania: 10 kwietnia 2010 r.), którego celem było przedstawienie naturalnej progresji choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. Wyszukiwanie zostało zawężone do badań klinicznych i metaanaliz dotyczących populacji pacjentów z marskością wątroby. Na ostatnim etapie uwzględniono 13 badań, które posłużyły do analizy danych dotyczących m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku oraz encefalopatii wątrobowej. Sposób prezentacji danych nie odpowiada jednak potrzebom dostosowywanego modelu, który wymaga uwzględnienia prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby (rozumianej jako wystąpienie dowolnego z wymienionych zdarzeń), w związku z czym, odpowiednich danych poszukiwano bezpośrednio w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010. Dodatkowo do obliczeń włączono dwie publikacje (Huang 2015 i Samonakis 2014) prezentujące naturalną progresję z wyrównanej marskości wątroby do niewyrównanej marskości wątroby. Publikacje te prezentują wyższe prawdopodobieństwo progresji niż badania uwzględnione w przeglądzie Alazawi 2010, jednak ponieważ dotyczą dużo dłuższego horyzontu czasowego, uznano je za wiarygodne źródło danych. Roczne prawdopodobieństwo progresji wyznaczono na podstawie danych z najpóźniejszych punktów czasowych dostępnych w uwzględnionych badaniach, czyli odpowiednio po 18 i 15 latach obserwacji dla publikacji Huang 2015 i Samonakis 2014. Dodatkowo z publikacji Samonakis 2014 uwzględniono

dane zarówno dla populacji osób z marskością wątroby wywołaną przewlekłym WZW C, jak i populacji określonej jako marskość wątroby wywołaną przewlekłym WZW C i spożyciem alkoholu.

W tabeli poniżej (Tabela 29) przedstawiono roczne prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby w uwzględnionych badaniach.

Tabela 29.
Dane dotyczące wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z marskością wątroby bez SVR

Badanie	N	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Fattovich 1997 [46]	355	3,9%
Serfaty 1998 [47]	103	5,4%
Hu 1999 [48]	112	4,4%
Bruno 2009 [49]	324	3,7%
Toshikuni 2009 [50]	152	5,6%
Huang 2015 [44]	73	6,5%
Samonakis 2014 [45]	180	7,8%
	35	7,3%
Średnia (SE)		5,0% (0,6%)

W analizie przyjęto roczne prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z marskością wątroby na poziomie **5,0%**, co odpowiada średniej z przedstawionych wartości (Tabela 31).

W przeglądach Ng 2011 i Singal 2010 przedstawiono wyniki badań w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby w zależności od odpowiedzi wirusologicznej na uprzednio zastosowane leczenie przeciwwirusowe i stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby. Na podstawie wyników obu przeglądów w analizie określono względne ryzyka (RR) wystąpienia dekompensacji wątroby u pacjentów z i bez SVR. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby.

W tabeli poniżej (Tabela 30) przedstawiono wartości współczynników RR dla rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia DC u pacjentów z i bez SVR uzyskane na podstawie danych z przeglądów Ng 2011 (obliczenia własne) i Singal 2010 (wartość podana w publikacji).

Tabela 30.
Wartości współczynników RR dla rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia DC u pacjentów z marskością wątroby w zależności od odpowiedzi SVR

Publikacja	RR (SVR vs brak SVR)
Ng 2011	0,27
Singal 2010	0,08

Wartości współczynników RR uzyskanych na podstawie wyników odnalezionych przeglądów wyraźnie się różnią. W analizie zastosowano podejście konserwatywne i uwzględniono wyższą z nich (tj. z przeglądu Ng 2011), a zatem związaną z podwyższonym ryzykiem wystąpienia DC u pacjentów uzyskujących SVR.

Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z marskością wątroby, u których uzyskano SVR, wyznaczono na podstawie przytoczonej wartości współczynnika RR zastosowanej do prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów z marskością wątroby bez SVR (Tabela 34). Uwzględniona w analizie wartość tego parametru wynosi **1,3%**.

Tabela 31.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z marskością wątroby

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
marskość (bez SVR) → DC	0,050 (0,006)
marskość (z SVR) → DC	0,013 (0,006 ^a)

a) wartość przyjęto jako równą wartości SE dla rocznego prawdopodobieństwa dla progresji marskość (bez SVR) → DC

3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

Roczne ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (F4) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (bez SVR) przyjęto jako średnią z 12 badań uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010 [43] (patrz poprzedni rozdział) raportujących odpowiednie dane. Wartość ryzyka przyjęto wprost z przeglądu Alazawi 2010 na poziomie **3,4%** rocznie (Tabela 32).

Dane dotyczące wystąpienia HCC u osób z zaawansowanym stopniem zwłóknienia wątroby odnaleziono również w publikacji Huang 2015 [44], w której oszacowano je na poziomie 3,7% oraz w przeglądach Ng 2011 [39], Singal 2010 [8] i Morgan 2013 [7]. Ze względu na to, że wykorzystaną w analizie wartość zaczerpnięto wprost z przeglądu Alazawi 2010, a wartości analizowanego parametru w poszczególnych pracach są zbliżone, nie włączono wymienionych publikacji do obliczeń.

Tabela 32.
Dane dotyczące wystąpienia HCC u pacjentów marskością wątroby bez SVR

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → HCC (%)
Mazella 1996 [51]	92	3,5%
Serfaty 1998 [47]	103	3,2%
Hu 1999 [48]	112	1,8%
Okanoue 1999 [52]	55	7,1%
Degos 2000 [53]	416	2,5%
Gramenzi 2001 [54]	72	5,5%

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → HCC (%)
Fattovich 2002 [55]	136	2,5%
Benvegna 2004 [56]	312	2,7%
Shiratori 2005 [57]	74	7,0%
Sangiovanni 2006 [58]	214	3,3%
Bruno 2009 [49]	158	2,3%
Toshikuni 2009 [50]	152	5,6%
Średnia (SE)		3,4% (0,4%)

Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby, u których uzyskano SVR, wyznaczono w analizie na podstawie danych z przeglądów Ng 2011, Singal 2010 i Morgan 2013. W obliczeniach zastosowano analogiczną metodykę jak w przypadku kalkulacji prawdopodobieństwa wystąpienia DC w rozważanej populacji chorych (patrz 3.4.2).

W tabeli poniżej (Tabela 30) przedstawiono wartości współczynników RR dla rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z i bez SVR uzyskane na podstawie danych z przeglądów Ng 2011, Moran 2013 (obliczenia własne) i Singal 2010 (wartość podana w publikacji).

Tabela 33.

Współczynniki RR dla rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby w zależności od odpowiedzi SVR

Publikacja	RR (SVR vs brak SVR)
Moran 2013	0,23
Ng 2011	0,28
Singal 2010	0,27

Wartości współczynników RR uzyskanych na podstawie wyników odnalezionych przeglądów wyraźnie się różnią. W analizie zastosowano podejście konserwatywne i uwzględniono najwyższą z nich (tj. z przeglądu Ng 2011), a zatem związaną z podwyższonym ryzykiem wystąpienia HCC u pacjentów uzyskujących SVR.

Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby, u których uzyskano SVR, wyznaczono na podstawie uwzględnionej wartości współczynnika RR zastosowanej do prawdopodobieństwa wystąpienia rozważanego zdarzenia u pacjentów z marskością wątroby bez SVR (Tabela 29). Uwzględniona w analizie wartość analizowanego parametru wynosi **1,0%**.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, por. rozdział 15.5.6) odnaleziono publikację Planas 2004 [59], która była jedyną publikacją, na podstawie której możliwe było oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z

niewyrównaną marskością wątroby (DC). W badaniu uwzględniono 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną DC), u których nie stwierdzono HCC. Wyniki badania dotyczą wystąpienia HCC oraz śmiertelności. Zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu wystąpienia omawianego zdarzenia na poziomie **6,8%**.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby uwzględnione w modelu (Tabela 34).

Tabela 34.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
marskość (bez SVR) → HCC	0,034 (0,004)
marskość (z SVR) → HCC	0,010 (0,004 ^a)
DC → HCC	0,068 (0,009)

a) wartość przyjęto jako równą wartości SE dla rocznego prawdopodobieństwa dla progresji marskość (bez SVR) → HCC

3.4.4. Przeszczep wątroby

Adekwatnie do założeń modelu poszukiwano danych o rocznym prawdopodobieństwie otrzymania przeszczepu wątroby (LT) przez pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC). Odnalezione dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce udostępniane są przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” [60]. W corocznych biuletynach podawane są liczby przeszczepów wątroby oraz liczby pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. Zgodnie z danymi z lat 2006–2013, co roku na listę oczekujących na przeszczep wątroby wpisywanych jest 270–450 pacjentów. Spośród wszystkich oczekujących oraz pacjentów, u których wykonano przeszczep, co 4. pacjent jest zakażony HCV, a u zaledwie kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (do 16% pacjentów z HCV otrzymujących przeszczep, Tabela 35).

Tabela 35.
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu

Rok	Liczba oczekujących	Nowi pacjenci	Wskazanie			Liczba przeszczepów
			HCV	HCV i inne ^a	HCV + HCC	
2006	417	311	33/200 (17%)	52/200 (26%)	2/200 (1%)	200
2007	420	269	31/196 (16%)	47/196 (24%)	5/196 (3%)	196
2008	439	274	40/245 (16%)	56/245 (23%)	6/245 (2%)	245
2009	441	318	83/441 (18%)	113/441 (26%)	18/441 (4%)	236
2010	515	345	–	–	–	237
2011	530	335	–	–	–	300
2012	614	435	–	–	–	328
2013	553	396	–	–	–	336

a) uwzględnia także pacjentów z HCV i bez chorób współistniejących

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów, u których wykonywany jest przeszczep wątroby, przeanalizowano również badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, por. rozdział 15.5.6). Odnaleziono publikację Flisiak 2015 [61], w której raportowano roczną liczbę osób z przewlekłym WZW C i DC oraz HCC w Polsce. Ponieważ publikacja ta była opracowana przy współudziale Zamawiającego, uzyskano dostęp do szczegółowych danych wykorzystanych w publikacji. Znając liczbę osób z przeszczepem wątroby w poszczególnych wskazaniach i całkowitą liczbę osób w tym stanie w danym roku, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo uzyskania przeszczepu. W celu wyznaczenia liczby osób z przeszczepem wątroby w danym wskazaniu w roku 2013 uśredniono odsetek osób z przeszczepem z lat 2006-2009 (w których raportowano liczbę wykonanych przeszczepów z podziałem na wskazanie) i zastosowano do roku 2013. Otrzymane wartości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C

Stan zdrowia	Liczba pacjentów z Polsce w 2013 roku	Liczba przeszczepów wątroby	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepu (SE)
DC	1595	74	4,6% (0,5%)
HCC	785	8	1,0% (0,4%)

3.4.5. Podsumowanie

Podsumowanie rocznych prawdopodobieństw rozwoju niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz przeszczepu wątroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
████████████████████	██████████
marskość (bez SVR) → DC	0,050 (0,006)
marskość (z SVR) → DC	0,013 (0,006)
marskość (bez SVR) → HCC	0,034 (0,004)
marskość (z SVR) → HCC	0,010 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,009)
DC → LT	0,046 (0,005)
HCC → LT	0,010 (0,004)

3.5. Przerwanie terapii

Częstość przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niewystarczającej skuteczności (*futility rule*) oraz z innych przyczyn została określona przez autorów dostosowywanego modelu [1]. Badania, na podstawie których oceniono przerywanie leczenia, pokrywają się z badaniami uwzględnionymi w analizie efektywności klinicznej opracowanej w ramach niniejszego raportu. Dane dotyczące przerywania terapii, pozwalające obliczyć średni czas leczenia, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

██████████		██████████		██████████		██████████		██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
█	█	█		█		█		█
█	█	█	█	█		█		█
█	█	█	█	█		█		█
█	█	█	█	█	█	█	█	+
	█	█	█	█		█	█	█
█		█	█	█	█	█		█
	█	█	█	█	█	█		█
█	█	█	█	█	█	█	█	+
		█	█	█	█	█	█	+

3.7. Śmiertelność

3.7.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

Śmiertelność pacjentów w początkowych stanach modelu (zwłóknienie wątroby i wyrównana marskość wątroby) przyjęto na takim samym poziomie jak śmiertelność w populacji ogólnej Polski (przyjęto założenie, że na tym etapie choroby nie występuje zwiększone ryzyko zgonu z powodu przewlekłego WZW C). Dla powikłań wątrobowych (niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby) przyjęto specyficzne ryzyka zgonów obrazujące większą śmiertelność z powodu tych zdarzeń.

Zaimplementowane w modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej z podziałem na wiek pacjentów określono na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [62] (Tabela 40). Wartości prawdopodobieństw zgonu dla kobiet i mężczyzn zaczerpnięte z tablic uśredniono przy uwzględnieniu średniego wieku i rozkładu płci w zdefiniowanej populacji pacjentów określonych w rozdz. 3.1.1 i 3.1.2.

Tabela 40.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Grupa wiekowa	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w kolejnych latach analizowanej grupy wiekowej									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pacjenci wcześniej nieleczeni (średni wiek – 46 lat, rozdz. 3.1.1)										
46–50	-	-	-	-	-	0,00339	0,00375	0,00417	0,00462	0,00512
51–60	0,00566	0,00624	0,00687	0,00755	0,00826	0,00903	0,00984	0,01069	0,01160	0,01255
61–70	0,01354	0,01457	0,01565	0,01676	0,01791	0,01912	0,02040	0,02176	0,02323	0,02486
71–80	0,02669	0,02877	0,03115	0,03389	0,03704	0,04065	0,04475	0,04938	0,05456	0,06028
81–90	0,06656	0,07340	0,08082	0,08883	0,09745	0,10674	0,11672	0,12746	0,13904	0,15141
91–100	0,16485	0,17918	0,19441	0,21052	0,22754	0,24545	0,26423	0,28387	0,30432	0,32555
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (średni wiek – 51, rozdz. 3.1.1)										
51–60	0,00604	0,00665	0,00732	0,00804	0,00880	0,00961	0,01047	0,01137	0,01233	0,01334
61–70	0,01439	0,01548	0,01661	0,01778	0,01900	0,02027	0,02162	0,02305	0,02460	0,02631
71–80	0,02823	0,03040	0,03287	0,03570	0,03894	0,04263	0,04681	0,05150	0,05673	0,06250
81–90	0,06881	0,07567	0,08310	0,09110	0,09972	0,10900	0,11895	0,12967	0,14121	0,15352
91–100	0,16690	0,18115	0,19629	0,21232	0,22923	0,24703	0,26568	0,28519	0,30551	0,32660

3.7.2. Niewyrównana marskość wątroby

W wyniku systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, por. rozdział 15.5.6) odnaleziono trzy publikacje (Planas 2004 [59], Huang 2015 [44] i Samonakis 2014 [45])

przedstawiające dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu DC. W publikacji Planas 2004 opisano 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną dekomensacją czynności wątroby), u których nie stwierdzono HCC. W publikacji Huang 2015 opisywano wyniki długookresowe dla 880 osób z przewlekłym WZW C, z czego grupa osób z DC liczyła 85 osób. W pracy Samonakis 2014 opisano długookresowe wyniki dla pacjentów z marskością wątroby (podgrupa pacjentów z DC liczyła 164 osoby).

W pracy Planas 2004 raportowano 5-letnie prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z DC na poziomie 49,2% (12,7% rocznie), w publikacji Huang 2015 raportowano 6-letnie prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 71,6% (18,9% rocznie), natomiast w pracy Samonakis 2014 podano 15-letnie prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 71,0% (7,9% rocznie). Do obliczeń wykorzystano uśrednione dane z wszystkich trzech publikacji.

Tabela 41.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu DC

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
Śmiertelność z powodu DC	0,121 (0,015)

3.7.3. Rak wątrobowokomórkowy

Dane dotyczące śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) zebrano w ramach systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, patrz rozdz. 15.5.4). Celem przeszukania była identyfikacja publikacji opisujących rejestry pacjentów z HCC ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Zidentyfikowano 5 prac, które spełniają wymagane warunki: El Serag 2011 [63], Ollivier 2010 [64], Borie 2008 [65], Makarova 2013 [66], Weinmann 2014 [67]. Ich krótką charakterystykę przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008	Regionalne rejestry z Francji 1007 pacjentów z HCC zarejestrowanych w latach 1997–1998 79% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby	5-letnie przeżycie 7% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 41%
Ollivier 2010	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-roczone przeżycie: 37% 2-letnie przeżycie: 24% 3-letnie przeżycie: 16% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 46%

Publikacja	Opis	Wyniki
El-Serag 2011	Amerykański rejestr świadczeń dla weteranów 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) w okresie 1997–2007	1-letnie przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%
Makarova 2013	Regionalny rejestr nowotworów w Archangielsku (Rosja) 311 pacjentów z HCC (54 z HCV, 16 z HCV i HBV) w latach 2000–2008	5-letnie przeżycie: 15% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 32%
Weinmann 2014	Rejestr nowotworów z Niemiec. 1 066 pacjentów z HCC (261 z HCV) w okresie 1998-2009	Lata 1998-2003: 1-letnie przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 33% 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Lata 2004-2009: 1-letnie przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 30% 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26%

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Weinmann 2014 jako najnowszego dużego rejestru (Tabela 43). W publikacji tej raportowano osobno przeżycie w latach 1998-2003 oraz 2004-2009, jednak nie wykazano różnic między tymi okresami. Z tego względu w analizie wykorzystano uśrednione dane z obu okresów. Wartość z pracy Weinmann 2014 jest istotnie niższa od wartości z pozostałych badań, a zatem przyjęte podejście - w świetle wyższej skuteczności interwencji ocenianej względem jej komparatorów - jest konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane dotyczące śmiertelności z powodu HCC zaczerpnięte z pracy El-Serag 2011 opracowanej w populacji, którą w większości stanowili pacjentów z przewlekłym WZW C.

Tabela 43.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo (analiza podstawowa)	Roczne prawdopodobieństwo (scenariusz 6)
Śmiertelność z powodu HCC	0,258 (0,013)	0,420

3.7.4. Przeszczep wątroby

Śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie danych zbieranych w ramach Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*) [68, 69].

ELTR uwzględnia dane ze 155 ośrodków transplantacyjnych z 28 państw europejskich (w tym 4 ośrodki z Polski) [68]. Według przeprowadzonych oszacowań, dane uwzględnione w tym rejestrze dotyczą 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie [69]. W latach 1968–2013 zebrano informacje o 118 441 przeszczepach (106 849 pacjentach), uwzględniając aspekty tj. wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne [68].

Wyniki rejestru dostępne na stronie internetowej ELTR (zamieszczone w postaci slajdów) obejmują dane z okresu od 1988 do końca 2013 roku. W tym czasie przeprowadzono 116 331 przeszczepów wątroby, z czego 22 538 (19%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym i 16 138 (12%) z powodu raka wątrobowokomórkowego. 18% biorców z marskością wątroby lub z nowotworem zmarło w ciągu roku od przeszczepu (Tabela 44). W kolejnych latach zaobserwowano niższą śmiertelność, wynosiła ona średniorocznie 4,2% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 7,4% dla pacjentów z nowotworem (na podstawie przeżycia 5-letniego, Tabela 45).

Tabela 44.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	N	Przeżycie po przeszczepie wątroby				
		1 rok	3 lata	5 lat	8 lat	10 lat
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	22 538	82%	74%	69%	63%	60%
Nowotwór ^a	16 138	83%	69%	61%	53%	48%

a) 87% przypadków stanowił HCC

Tabela 45.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	Roczne prawdopodobieństwo po przeszczepie (SE)	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	18% (0,3%)	4,2% (0,1%)
Nowotwór	17% (0,3%)	7,4% (0,2%)

Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce raportowane są w biuletynach Poltransplantu [60]. Najnowsze wydanie (z maja 2014 roku) obejmuje dane za okres od 1998 do 2013 roku [70]. Dane dotyczące przeżycia przedstawiane są łącznie dla wszystkich przeszczepów wątroby niezależnie od wskazania, ponadto prezentowane są w postaci odsetka pacjentów przeżywających 3, 12, 36, 60 i 120 miesięcy po przeszczepie (Tabela 46). Jak wynika z danych ELTR, zróżnicowanie śmiertelności ze względu na wskazanie do przeszczepu jest znaczne. W szczególności 5-letnie przeżycie biorców z marskością wątroby wywołaną zakażeniem wirusowym wynosi 69%, podczas gdy dla pierwotnej marskości żółciowej odsetek ten wynosi 80% [68]. 5-letnie przeżycie wszystkich polskich pacjentów (niezależnie od wskazania) wynosi 74% (Tabela 46), a według danych ELTR okres taki – niezależnie od wskazania do przeszczepu – przeżywa 80% dzieci i 71% dorosłych [68]. Po analizie

zgrupowanych danych uznano, że przyjęcie danych z ELTR nie ogranicza wiarygodności modelowania choroby w niniejszej analizie, gdyż wydaje się, że przeżycie po przeszczepie wątroby obserwowane w Polsce nie odbiega w znaczący sposób od danych europejskich (patrz Tabela 46).

Tabela 46.
Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby

Rok po przeszczepie	Dane Poltransplant ^a			ELTR: marskość wywołana HCV	ELTR: HCC
	N ^b	N przeżywających	Przeżycie	Przeżycie	Przeżycie
1	2 505	2 122	85%	82%	83%
3	1 899	1 470	77%	74%	69%
5	1 455	1 080	74%	69%	61%
10	491	320	65%	60%	48%

a) przeszczep od zmarłych dawców, dane za 2013 rok; b) liczba zbadanych biorców

W niniejszej analizie śmiertelność po przeszczepie wątroby przyjęto na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Ze względu na wyższą skuteczność terapii schematami z Harvoni od terapii opcjonalnych, założenie takie jest konserwatywne względem alternatywnego – przyjęcia ryzyka zgonu odpowiadającego pacjentom u których przeszczep wykonano z powodu HCC.

Przyjęte w analizie wartości prawdopodobieństw przedstawiono w Tabeli 47.

Tabela 47.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
Śmiertelność po LT (1. rok)	0,180 (0,003)
Śmiertelność po LT (kolejne lata)	0,042 (0,001)

3.7.5. Podsumowanie

Podsumowanie rocznych prawdopodobieństw zgonu z przyczyn uwzględnionych w modelu przedstawia kolejna tabela (Tabela 48).

Tabela 48.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo
F1–F4 → zgon	zob. Tabela 40
DC → zgon	0,121 (0,015)
HCC → zgon	Analiza podstawowa: 0,258 (0,013), scenariusz 6: 0,420
LT → zgon	1. rok: 0,180 (0,003); kolejne lata: 0,042 (0,001)

3.8. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego poszukiwano danych dotyczących użyteczności następujących stanów zdrowia:

- zwłóknienie wątroby, bez marskości,
- wyrównana marskość wątroby,
- SVR,
- zwłóknienie wątroby, bez marskości, po nieskutecznym leczeniu,
- marskość wątroby, po nieskutecznym leczeniu,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT),
- po przeszczepie wątroby (post-LT).

Poza wyżej wymienionymi stanami zdrowia model uwzględnia dodatkowo użyteczność związaną z terapią przeciwwirusową.

W celu określenia wartości użyteczności dla wymienionych stanów zdrowia przeszukano systematycznie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [71] i CEAR [72]. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdziale 15.5.2. Krótką charakterystykę odnalezionych źródeł danych zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bjornsson 2009 [73]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [74]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Gutteling 2006 [75]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [76]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 271)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Hsu 2011 [77]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Longworth 2003 [78]	Dorośli pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby (n = 524)	EQ-5D, SF-6D
Samp 2014 [79]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Scalone 2013 [80]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby (n = 1088)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Sherman 2004 [81]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [82]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348, w kolejnej edycji n = 428)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , RS
Wells 2004 [83]	Pacjenci z marskością wątroby (n = 114)	TTO
Wright 2006 [84]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Younossi 1999 [85]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby, pacjenci młodzi (średnia i odchylenie standardowe wieku wyniosły odpowiednio 5 i 11 lat, n = 61)	HUI-3, SF-36
Younossi 2001 [86]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

a) nie sprecyzowano zestawu norm użyteczności, który wykorzystano w badaniu, w pracy podano wartości użyteczności uzyskane w wieloparametrycznej analizie regresji, VAS – wizualna skala analogowa, SG – metoda loterii, TTO – metoda handlowania czasem, HUI – *Health Utility Index*, RS – *Rating Scale*.

Zgodnie z obowiązującymi zalecaniami, dopuszczalne jest uzyskanie wartości użyteczności wykorzystywanych w analizach kosztów-użyteczności za pomocą pomiaru jakości życia chorych lub pomiaru preferencji populacji ogólnej [87, 88]. Zastosowanie bezpośrednich metod pomiaru (TTO, SG, VAS) w populacji chorych prowadzi często do wyższych wartości użyteczności od wartości uzyskanych w wyniku badań przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa [87, 89]. Wykorzystując odpowiednie metody (np. kwestionariusz EQ-5D) można dokonać tzw. pośredniego pomiaru użyteczności. Pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza, jednak nie oceniają związanych z nim preferencji. Etap oceny preferencji dokonywany jest na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi AOTM, w analizie uwzględniono wyniki badań, w których oceny jakości życia dokonano przy użyciu tych metod.

Najczęściej wykorzystywanymi kwestionariuszami pośredniej oceny jakości życia w odnalezionych publikacjach były EQ-5D oraz HUI-2 i HUI-3. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, zaleca się wykorzystanie jednej metody pomiaru do uzyskania wartości użyteczności [9]. W związku z tym w analizie wykorzystano wyłącznie użyteczności mierzone za pomocą EQ-5D (metoda ta była stosowana w większej liczbie badań niż HUI-2/3; kwestionariusz ten jest również zalecany przez NICE [88]). W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaczerpnięte z odnalezionych prac uzyskane dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia.

Tabela 50.
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
Łagodne / umiarkowane WZW C							
Bjornsson 2009	0,81	–	–	–	–	–	–
Chong 2003	0,76	–	0,79	0,70	–	0,73 ^c	–
Hsu 2008	–	0,82	–	–	–	0,76 ^b ; 0,62 ^c	0,67
Hsu 2011	–	0,80	–	–	–	0,73 ^b ; 0,57 ^c	0,66
Samp 2014	bezobjaw.: 0,83 objawowe: 0,65	–	–	–	–	–	–
Scalone 2013	0,82	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004	–	0,85	0,81	0,67	–	–	–
Siebert 2001	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76	–	–	–	łagodne: 0,95 ^a umiark.: 0,92 ^a	–	–
Younossi 2001	–	–	–	–	–	0,84 ^b	–
Wright 2006	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66	–	–	–	–	–	–
Marskość wątroby							
Bjornsson 2009	0,75	–	–	–	–	–	–
Chong 2003	0,74	–	0,8	0,65	–	0,74 ^c	–
Hsu 2008	–	0,84	–	–	–	0,71 ^b ; 0,56 ^c	0,61
Hsu 2012	–	0,78 ^f	–	–	–	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Samp 2014	0,62	–	–	–	–	–	–
Scalone 2013	0,73	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004	–	0,79	0,83	0,51	–	–	–
Siebert 2001	0,74	–	–	–	0,89 ^a	–	–
Younossi 2001	–	–	–	–	–	0,82 ^b	–
Wright 2006	0,55	–	–	–	–	–	–
DC							
Bjornsson 2009	0,66	–	–	–	–	–	–
Chong 2003	0,66	–	0,6	0,57	–	0,69 ^c	–
Hsu 2008	–	0,76	–	–	–	0,72 ^b ; 0,55 ^c	0,63
Hsu 2012	–	0,78 ^f	–	–	–	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Samp 2014	0,41	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004	–	0,72	0,72	0,66	–	–	–
Siebert 2001	0,72	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Younossi 2001	–	–	–	–	–	0,46–0,71 ^b	–
Wright 2006	0,45	–	–	–	–	–	–
HCC							
Chong 2003	0,65	–	0,72	0,55	–	0,51 ^c	–
Hsu 2011	–	0,78	–	–	–	0,72 ^b ; 0,56 ^c	0,61
Scalone 2013	0,76	–	–	–	–	–	–
Siebert 2001	–	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Wright 2006	0,45	–	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
LT							
Chong 2003	0,69	–	0,73	0,65	–	0,70 ^c	–
Hsu 2011	–	0,80	–	–	–	0,75 ^b , 0,64 ^c	0,65
Scalone 2013	0,77	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004	–	0,81	0,72	0,62	–	–	–
Siebert 2001	0,79	–	–	–	0,86 ^a	–	–
Wright 2006	0,45	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003	0,52	–	–	–	–	0,52	0,61
Post-LT							
Wright 2006	0,67	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003	0,61	–	–	–	–	–	0,62
SVR							
Bjornsson 2009	0,79	–	–	–	–	–	–
Chong 2003	0,83	–	0,86	0,74	–	0,77 ^c	–
Hsu 2011	–	0,88	–	–	–	0,80 ^b , 0,70 ^c	0,71
Wright 2006	łagodnie: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–	–

a) w pracach Sieber 2003a, Siebert 2003b, Siebert 2005 [90–92] traktowana jako zmodyfikowana skala VAS; b) HUI-2; c) HUI-3

W pięciu badaniach, w których użyteczność oceniono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D (Bjornsson 2009, Longworth 2003, Siebert 2001, Samp 2014, Scalone 2013), nie raportowano wartości dla wszystkich stanów uwzględnionych w dostosowanym modelu ekonomicznym. Dane z publikacji Chong 2003 [74] obejmują wszystkie stany, przy czym nie wprowadzono rozróżnienia wartości użyteczności między stanami LT i Post-LT. Wartości użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów (w tym z podziałem na LT i Post-LT) opisano wyłącznie w pracy Wright 2006 [84].

Praca Wright 2006 stanowi raport HTA, którego celem była ocena opłacalności terapii IFNα2b+RBV w porównaniu z terapią objawową.

Wartości użyteczności dla łagodnej postaci zwłóknienia wątroby podane w tej pracy wyznaczono na podstawie wyników specjalnie w tym celu zaprojektowanego badania klinicznego. Badanie objęło 196 pacjentów, których podzielono na dwie grupy – aktywnie leczoną i nieotrzymującą terapii. Wpływ leczenia na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D oceniono na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii, natomiast dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia posłużyły do wyznaczenia wzrostu użyteczności związanego z uzyskaniem SVR. W obliczeniach uwzględniono wyniki uzyskane w całej populacji pacjentów w badaniu.

W celu oszacowania wartości użyteczności dla pacjentów z umiarkowanym przewlekłym WZW C, z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby na potrzeby raportu Wright 2006 przeprowadzono badanie obserwacyjne. Badaniem objęto 302 pacjentów, którzy uprzednio zostali

włączeni do badania kosztowego opracowanego na potrzeby raportu. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby w raporcie Wright 2006 zaczerpnięto z badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [93]. W badaniu wzięło udział 455 pacjentów, z których 46 otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Na podstawie wyników badania Ratcliffe 2002 w raporcie Wright 2006 oszacowano użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Użyteczności dla wyodrębnionych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
Łagodne WZW–C	182	0,77
Umiarkowane WZW–C	71	0,66
Leczenie łagodnego WZW–C	80	0,65
Leczenie umiarkowanego WZW–C	–	0,55
Marskość wątroby	40	0,55
DC	64	0,45
HCC	64	0,45
LT	–	0,45
Post-LT	–	0,67
SVR po łagodnym WZW–C	24	0,82 ^a
SVR po umiarkowanym WZW–C	21	0,72 ^a

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

Raport Wright 2006 jest częścią *NHS R&D HTA Programme* powołanego w 1993 roku w celu dostarczania wysokiej jakości informacji dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych stosowanych w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Przytoczony raport HTA został opracowany na potrzeby prac nad wytycznymi postępowania w leczeniu przewlekłego WZW C. Użyteczności raportowane w pracy Wright 2006 przedstawiono z podziałem na łagodną i umiarkowaną postać choroby, a także z wyróżnieniem stanów odpowiadających jej późniejszym powikłaniom. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (Tabela 51). W związku z powyższym raport Wright uznano za wiarygodne źródło danych o użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C, co potwierdziło stanowisko agencji NICE opiniującej wniosek z ich wykorzystaniem [94].

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (za wyjątkiem rozróżnienia wartości użyteczności między stanami LT i Post-LT) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D odnaleziono ponadto w pracy Chong 2003. Pomiar użyteczności w badaniu przeprowadzono w grupie 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. Wartości użyteczności dla 7 stanów

wyodrębnionych w badaniu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 52). Ze względu na niewielką liczebność badanych grup (w zależności od stanu od 9 do 44 osób), wiarygodność danych z badania Chong 2003 jest ograniczona.

Tabela 52.
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
Brak biopsji wątroby	35	0,73
WZW C F0–3	44	0,76
Marskość wątroby	24	0,74
DC	9	0,66
HCC	15	0,65
LT	30	0,69
SVR	36	0,83

Użyteczności raportowane w pozostałych pracach (Bjornsson 2009, Longworth 2003, Siebert 2001, Samp 2014, Scalone 2013) nie uwzględniają wszystkich stanów zdrowia rozważanych w niniejszej analizie. Wartości użyteczności dla stanu SVR w odnalezionych badaniach (wykorzystujących EQ-5D) wynosiły od 0,72 do 0,83. Użyteczność przewlekłego WZW C (bez marskości) wynosiła od 0,65 do 0,83. W badaniu Chong 2003 zaobserwowano największą różnicę w użytecznościach między SVR i przewlekłym WZW C (0,07), w badaniu Wright 2006 różnica ta wynosiła 0,05 i 0,06. Wartości użyteczności dla marskości wątroby z badań Bjornsson 2009, Chong 2003, Scalone 2013 i Siebert 2001 były zbliżone i wynosiły od 0,73 do 0,75 (spadek wartości względem umiarkowanego WZW C wynosił od 0,02 do 0,09). Wartości użyteczności dla tego stanu raportowane w badaniach Samp 2014 i Wright 2006 były znacznie niższe i wynosiły odpowiednio 0,62 i 0,55, przy czym niski wynik badania Samp 2014 w tym zakresie najpewniej jest związany z niską wartością użyteczności dla objawowego WZW C raportowaną w tym badaniu (spadek wartości między tymi stanami w badaniu Samp 2014 wyniósł 0,03, zaś spadek względem umiarkowanego WZW C w badaniu Wright 2006 wyniósł 0,11). Wartość użyteczności w stanie DC w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003 i Siebert 2001 kształtowała się w przedziale od 0,66 do 0,72 (spadek w porównaniu z marskością wątroby od 0,02 do 0,09). Wartości te w pracach Samp 2014 i Wright 2006 były niższe i wynosiły odpowiednio 0,41 i 0,45 (spadek o odpowiednio 0,21 i 0,10 względem użyteczności dla marskości wątroby). Użyteczności stanu HCC podano jedynie w pracach Chong 2003, Scalone 2013 i Wright 2006 (odpowiednio 0,65, 0,76 i 0,45), wartości te były bardzo zbliżone do wartości użyteczności dla niewyrównanej marskości wątroby (oraz stanu marskości wątroby dla badania Scalone 2013). Najniższy spadek użyteczności wraz z rozwojem choroby obserwowano w pracy Siebert 2001, natomiast największy w badaniach Samp 2014 i Wright 2006.

Po analizie danych dostępnych w zakresie użyteczności stanów zdrowia dostosowanego modelu w ramach analizy podstawowej niniejszego opracowania zdecydowano się wykorzystać dane z badania

Wright 2006. W badaniu tym użyteczności oceniano w liczniejszych niż w Chong 2003 grupach pacjentów. Ponadto użyteczności z tego badania były już wykorzystywane w procesie oceny leków przeciwwirusowych [94], wobec czego wykorzystanie tego źródła danych w niniejszej analizie pozwoli na bardziej wiarygodne porównywanie wyników obu opracowań. Wyniki badania Chong 2003 uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości.

Uwzględnione w analizie wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przedstawiono w Tabeli 54.

Oprócz przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu uwzględniono spadek użyteczności związany z zastosowanym leczeniem przeciwwirusowym (wynikającym z występowania działań niepożądanych, trudności związanych ze sposobem podania leków i monitorowania terapii itp.).

Zgodnie z wyborem źródła danych dotyczących użyteczności dla poszczególnych stanów modelu dokonany w analizie podstawowej, spadek użyteczności dla terapii skojarzonej PegIFN α + RBV zaczerpnięto z raportu Weight 2006 (Tabela 51). Spadki użyteczności związane ze stosowaniem terapii trójlekowej z zastosowaniem TVR lub BOC przyjęto na podstawie wyników odpowiednich badań klinicznych III fazy, na podstawie których oceniano wspomniane schematy w Wielkiej Brytanii (raporty NICE [95, 96]). Zmianę użyteczności wynikającą z zastosowania terapii SBV/LDV zaczerpnięto z badań klinicznych III fazy [2], w których oceniano schematy z Harvoni. Użyteczność stanu zdrowia pacjentów w uwzględnionych badaniach mierzono za pomocą kwestionariusza SF-6D. W badaniach zaobserwowano wzrost użyteczności stanu zdrowia pacjentów w wyniku zastosowania leczenia SBV/LDV. Stan ten może wynikać z braku konieczności stosowania interferonów w schemacie z Harvoni, a zatem skrócenia czasu trwania terapii, jej wysokiej skuteczności i możliwości uniknięcia działań niepożądanych związanych z leczeniem interferonami.

Uwzględnione w analizie wartości zmiany użyteczności związanej z leczeniem przeciwwirusowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową

Terapia	Użyteczność początkowa	Użyteczność związana z leczeniem	Spadek użyteczności	Źródło
PR, łagodne WZW C	0,77	0,65	15,98% ^a	Wright 2006
PR, umiarkowane WZW C	0,65	0,55		
TPR	0,89	0,72–0,76	16,85% ^c	NICE TA252 2012
BPR	–	–	12,2% ^d	NICE TA253 2012

a)

b)

c) spadek dla średniej użyteczności związanej z leczeniem (0,74),

d) spadek związany z wystąpieniem anemii na skutek dodania BOC do schematu PegIFNα + RBV

Zestawienie wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej oraz ich spadków związanych z zastosowaną terapią przeciwwirusową przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 54, Tabela 55). Ze względu na rozważaną populację (pacjenci bez HIV), wartości użyteczności dla pacjentów z HIV pozostawiono na poziomie z oryginalnego modelu.

Tabela 54.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Źródło	Brak marskości wątroby	Marskość wątroby	DC	HCC	LT	Post-LT	SVR ^b
Wright 2006 (scenariusz podstawowy)	0,73 ^a	0,55	0,45	0,45	0,45	0,67	0,05 ^c
Chong 2003 (scenariusz 11)	0,76	0,74	0,66	0,65	0,69 ^d	0,69 ^d	0,07

a)

b) wzrost użyteczności,

c)

d) założono jednakową użyteczność dla stanu LT i Post-LT (brak szczegółowych informacji w publikacji)

Tabela 55.
Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową

Terapia przeciwwirusowa	Spadek	Źródło
PR48	-16,0%	Wright 2006
BPR	12,2%	NICE TA252 2012
TPR	16,9%	NICE TA253 2012

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty leków

Finansowanie leków przeciwwirusowych w terapii WZW C w Polsce odbywa się z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. Ceny urzędowe preparatów refundowanych w ocenianej populacji pacjentów zgodnie ze stanem na marzec 2015 roku (obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. [16]) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56). Dodatkowo w tabeli przedstawiono koszty tych preparatów zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii od stycznia do listopada 2014 roku.

Tabela 56.
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego [zł]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt na podstawie DGL
Peginterferon m alfa-2a	Pegasys	90 mcg / 0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	405,00	425,25	425,25	387,63
		135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99	698,24	698,24	603,54
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00	850,50	850,50	798,29
		270 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	664,99	698,24	698,24	603,29
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	810,00	850,50	850,50	793,07
Peginterferon m alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00	311,85	311,85	296,11
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80	748,44	748,44	713,45
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20	498,96	498,96	475,83
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00	935,55	935,55	888,51
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00	623,70	623,70	594,52
Boceprevirum	Victrelis	200 mg	336 kaps.	13 433,60 zł	14 105,28 zł	14 105,28 zł	14 008,62
Telaprevirum	Incivo	375 mg	42 tabl. (1 but.)	9 838,80 zł	10 330,74 zł	10 330,74 zł	8 545,36
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98	1325,08	1324,90	0,00
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02	1987,67	1987,34	2,45
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26	1656,12	1656,12	2,53

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

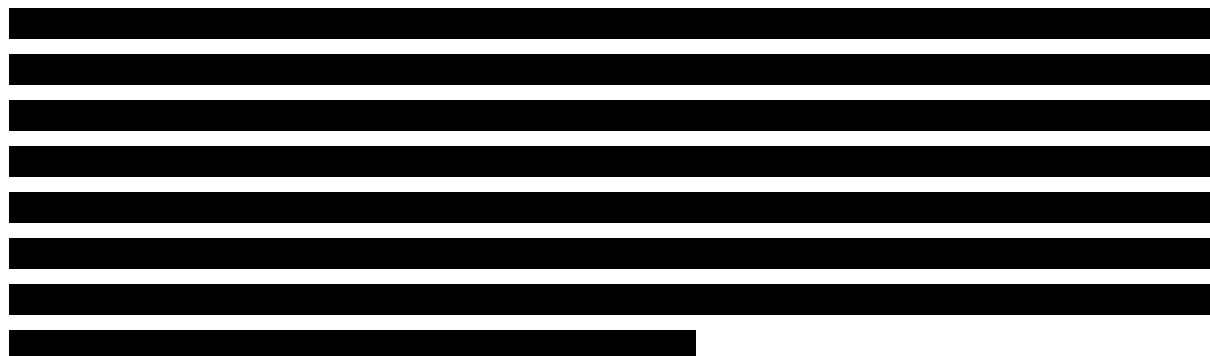
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W ramach analizy wyznaczono średnie koszty za 1 mg poszczególnych leków korzystając z cen urzędowych refundowanych preparatów i ich kosztów zgodnych z aktualnym komunikatem DGL NFZ oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 roku [97]. Średnie koszty poszczególnych substancji czynnych wyznaczone na podstawie cen urzędowych uwzględniono w analizie podstawowej, zaś te uzyskane na podstawie wartości kwoty refundacji leków w analizie wrażliwości (scenariusz 9).

W przypadku PegIFNα2a zalecanym dawkowaniem w leczeniu WZW C jest 180 µg / tydzień, niemniej jednak w programie lekowym dopuszczone są modyfikacje dawki (u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych). Wobec tego średni tygodniowy koszt terapii PegIFNα2a wyznaczono w analizie przy uwzględnieniu danych sprzedażowych dotyczących wszystkich opakowań PegIFNα2a. Uzyskany średni koszt (823 zł) jest zbliżony z kosztem przy uwzględnieniu zalecanej dawki leku (850,5 zł). Koszt PegIFNα w analizie ustalono na podstawie wszystkich dostępnych preparatów PegIFNα2a i PegIFNα2b.

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFNα pokrywali producenci interferonów [17]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po wprowadzeniu zmian w zasadach refundacji leków – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [18]. Wobec powyższych przesłanek w analizie przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. Przyjęte podejście jest konserwatywne, tj. zaniża koszty komparatorów, a zarazem nie wpływa na koszty związane z interwencją ocenianą, gdyż w analizie uwzględniono jedynie monoterapie preparatem Harvoni (patrz rozdz. 2.3 i 2.4).

W poniższej tabeli (Tabela 58) przedstawiono koszty tygodniowej terapii w ocenianej populacji pacjentów w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C oraz preparatu Harvoni®. Koszty leków aktualnie refundowanych przedstawiono z rozróżnieniem na źródło uwzględnionych danych (wykaz leków refundowanych i aktualny komunikat DGL NFZ).

Tabela 58.
Koszty tygodniowej terapii

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Wykaz leków refundowanych (analiza podstawowa)	Komunikat DGL NFZ (scenariusz 9)
PegIFNα^b	172,6 μ g / tydz. PegIFN α 2a	779,66 zł	726,32 zł
	102,2 μ g / tydz. PegIFN α 2b		
BOC	3 x 800 mg / dzień	3 526,32 zł	3 502,16 zł
TVR	2 x 1125 mg /dzień lub 3 x 750 mg / dzień	10 330,74 zł	8 545,36 zł
RBV	1200 mg / dzień	uwzględnione w kosztach IFN	

a) koszt terapii SBV z uwzględnieniem RSS zależy od liczby pacjentów, u których zakończono leczenie przeciwwirusowe w ramach proponowanego programu lekowego w ciągu roku; w analizie ekonomicznej uwzględniono dane dla 1. roku refundacji;

b) koszt terapii PegIFN α różni się w kolejnych latach ze względu na zmieniające się udziały PegIFN α 2a i PegIFN α 2b; w analizie ekonomicznej uwzględniono koszt dla 1. roku refundacji.

3.9.2. Koszty monitorowania i diagnostyki

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii dwulekowej PegIFN α + RBV oraz trójlekowej PegIFN α + RBV + BOC/TVR określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym* [98] wynoszącą 69 punktów. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 zł (Tabela 59).

Na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie sposobu diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem SBV/LDV, w analizie przyjęto, że wycena tych świadczeń będzie taka sama jak dla PegIFN α + RBV.

Tabela 59.
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52	3 588 ^a

a) ryczałt roczny

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ, ryczałt roczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie (jednorazowo, raz w roku, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych, nie więcej niż do kwoty określonej). Koszty diagnostyki dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie naliczono

proporcjonalnie do czasu pobytu pacjenta w programie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

W analizie nie wyróżniono kosztów badania kwalifikującego oraz dalszych badań w grupie pacjentów leczonych. Koszty te ujęto w uwzględnionej wycenie kosztów diagnostyki i monitorowania dla odpowiedniego tygodnia terapii.

Tabela 60.
Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w analizie

Długość terapii [tydzień]	Koszt
4	276 zł
8	552 zł
12	828 zł
16	1 104 zł
24	1 656 zł
28	1 932 zł
36	2 484 zł
48	3 312 zł

3.9.3. Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych

Działania niepożądane uwzględnione w modelu obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, świąd, wysypkę, anemię, małopłytkowość, neutropenię, depresję i zaburzenia ze strony centralnego układu nerwowego.

Koszty związane z leczeniem epizodów ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3-4), takich jak wysypka, świąd, biegunka, nudności i anemia, oszacowano na podstawie ich wyceny odnalezionej w analizie ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir) opublikowanej na stronie AOTMiT [99]. Koszty uwzględnione w przytoczonym opracowaniu wyznaczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w 2011 roku. Przytoczone dane kosztowe zostały przeskalowane na potrzeby niniejszej analizy na ceny z 2014 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia z kolejnych lat 2011-2014 opublikowanych przez GUS [100].

Dla pozostałych działań niepożądanych (wymioty, neutropenia, depresja) przyporządkowano koszty leków stosowanych w przypadku ich wystąpienia. W sytuacji, gdy preparaty uwzględnione w oryginalnym modelu były dostępne i refundowane w danym wskazaniu w Polsce, uwzględniono ich koszty. W sytuacji, gdy preparat nie był dostępny (bądź też nier refundowany) w warunkach polskich, poszukiwano informacji o innych lekach stosowanych w przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego i przyjmowano jego koszt. Jeśli jednak nie odnaleziono takich informacji, bądź też żaden lek nie był refundowany, koszty przyjmowano na poziomie 0 zł (z perspektywy NFZ). Ze

względu na brak refundacji epoetyny alfa w anemii, w obliczeniach przyjęto założenie, że w Polsce pacjenci z anemią nie otrzymują takiej terapii, tylko leczeni są transfuzjami krwi. Uwzględnione w analizie ceny leków stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych wyznaczono zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. [16] (Tabela 62).

Wartości wykorzystane w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 61.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	NFZ	FNZ + pacjent
Wysypka	2 616,18 zł	2 683,22 zł
Świąd	1 725,14 zł	1 963,45 zł
Nudności	1 038,22 zł	1 054,75 zł
Biegunka	2 339,86 zł	2 437,90 zł
Anemia	3 205,45 zł	3 240,36 zł

Tabela 62.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Lek	Koszt za opakowanie (odpłatność NFZ)	Dawka	Wielkość opakowania	Koszt hospitalizacji / opieki ambulatoryjnej	Razem
Wymioty	Torecan	9,86	6,5 mg	50	–	9,86
Neutropenia	–	0	–	–	–	0
Depresja	Fluoksetyna EGIS	8,98	20 mg	28	–	8,98

a) w modelu uwzględnione zostało występowanie działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego, jednak ze względu na zbyt ogólną definicję zdarzenia, uniemożliwiającą jednoznaczną identyfikację zasobów zużytych w związku z jego wystąpieniem, w analizie nie uwzględniono jego kosztów (analogiczne założenie przyjęto w oryginalnej wersji modelu)

3.9.4. Koszty stanów zdrowia

W dostosowywanym modelu ekonomicznym uwzględniono następujące stany zdrowia związane z przewlekłym WZW C:

- łagodne WZW C – SVR / brak SVR,
- umiarkowane WZW C – SVR / brak SVR,
- wyrównana marskość wątroby – SVR / brak SVR,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT)
- po przeszczepie wątroby – z podziałem na 0–12 miesięcy oraz 12–24 miesięcy.

Danych kosztowych poszukiwano w bazach informacji medycznych: PubMed (w tym MEDLINE) [71] i GBL [101] oraz na stronach AOTM [102]. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje, w

których wyznaczono koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C w Polsce: Orlewska 2003 [103], Simon 2006 [104] i Kaczor 2012 [99, 105] (szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 15.2).

Publikacja Simon 2006 przedstawia wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w prezentowanej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono leki nierefundowane). Zużycie zasobów ustalono w grupie 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999-2002. Badani pacjenci mieli średnio 44 lata, 32% spośród nich zakażonych było genotypem 2 lub 3 HCV. Łagodne przewlekłe WZW C zdiagnozowano u 15% pacjentów, podczas gdy umiarkowane u 78%, marskość wątroby występowała u 7% chorych. Koszty wyznaczone w tym badaniu, zaktualizowane przy pomocy wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [106], zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 63).

W pracy Orlewska 2003 zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności porównującą PegIFN α 2a + RBV z IFN α 2b + RBV z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW C dokonano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie. Dodatkowo przeprowadzono retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. Analiza uwzględnia bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Koszty wyznaczone w cenach z 2003 roku, wartości zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [106] zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

W publikacji Kaczor 2012 zaprezentowano wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, które uzyskano na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C przeprowadzonego na grupie 7 polskich ekspertów klinicznych. Ze względu na brak jednoznacznych informacji dotyczących roku, w którym wyznaczono koszty, założono, że dane z pracy Kaczor 2012 wyrażone zostały w cenach z 2012 roku, następnie zaktualizowano je przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [106]. Zaktualizowane koszty przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW C z odnalezionych badań [zł]

Stan zdrowia	Simon 2006	Orlewska 2003	Kaczor 2012			
			NFZ	NFZ + pacjent		
WZW C	F1: 851 F2–F3: 1 165	5 419	Łagodne (bez SVR): 1 730 Łagodne (z SVR): 359 Umiarkowane (bez SVR): 2 286 Umiarkowane (z SVR): 467	Łagodne (bez SVR): 2 427 Łagodne (z SVR): 430 Umiarkowane (bez SVR): 3 153 Umiarkowane (z SVR): 815		
Marskość wątroby	15 916	2 504	Brak SVR: 3 288 SVR: 1 662 zł	Brak SVR: 5 085 SVR: 2 054		
DC	Wodobrzusze	Reagujące	11 248			
		Oporne	22 984			
	Encefalopatia	1. rok	28 961			
		Kolejne lata	33 065			
	Krwawienie z żyłaków przełyku	1. rok	78 330	49 860	10 967	15 127
		Kolejne lata	23 086			
	Średnia	1. rok	35 380			
		Kolejne lata	22 596			
HCC	20 298	51 563	38 173	39 628		
LT	Pierwszy rok: 230 914 Kolejne lata: 39 144	Pierwszy rok: 262 003 Kolejne lata: 43 841	Przeszczep: 208 117 Pierwszy rok: 28 861 Kolejne lata: 19 298	Przeszczep: 208 117 Pierwszy rok: 31 178 Kolejne lata: 20 332		

Koszty zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do cen z roku 2013.

Koszty w pracach Simon 2006 i Orlewska 2003 oszacowane zostały w zbliżonym okresie czasowym. Wyniki kosztowe raportowane w ramach analizy opisanej w Orlewska 2003 są przeważnie wyższe niż w Simon 2006, za wyjątkiem najbardziej zaawansowanego stopnia zwłóknienia wątroby (marskość wątroby). Ze względu na specyfikę choroby wydaje się, że koszty leczenia marskości wątroby w porównaniu do kosztów łagodniejszych stadiów zwłóknienia wątroby powinny być wyższe. Różnice między kosztami stanów zwłóknienia i marskości wątroby raportowane w analizach z innych państw [84, 90, 107–114] były 2–6-krotne, również koszty stanów marskość wątroby i HCC różniły się znacząco (nawet kilkudziesięciokrotnie). Na podstawie powyższych obserwacji koszty stanu marskość wątroby w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone (względem stanów F1–F3 oraz HCC). Koszty prezentowane w pracy Kaczor 2012 są bardziej zbliżone do tych raportowanych w Orlewska 2003. Wyniki analizy kosztów przedstawione w Kaczor 2012 wydają się mieć logiczne uzasadnienie – koszty dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia są wyższe. Ponadto prezentowane w publikacji wartości są najnowszymi danymi odnalezionymi w ramach poszukiwań analiz kosztów w Polsce. W szczególności uwzględniają aktualne zasady rozliczania świadczeń zdrowotnych (m.in. system JGP wprowadzony w 2008 roku).

W niniejszej analizie wykorzystano dane z badania Kaczor 2012 jako najbardziej aktualne i wiarygodne w kontekście rozważanego problemu. Dane przedstawione w publikacji zaktualizowano

zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do cen z 2014 roku (Tabela 64). Dane z badania Orlewska 2003 i Simon 2006 uwzględniono w analizie wrażliwości (z uwagi na perspektywy obu analiz ich wyniki uwzględniono w wariancie analizy opracowanym ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

Tabela 64.
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (NFZ + pacjent)		
	NFZ	NFZ + pacjent	Scenariusz 10a (na podstawie Simon 2006)	Scenariusz 10b (na podstawie Orlewska 2003)	
Łagodne WZW C	SVR	371,13 zł	444,39 zł	852,40 zł ^a	5 429,65 zł ^a
	Brak SVR	1 789,40 zł	2 510,07 zł	852,40 zł	5 429,65 zł
Umiarkowane WZW C	SVR	483,01 zł	842,39 zł	1 172,43 zł ^a	5 429,65 zł ^a
	Brak SVR	2 363,61 zł	3 259,98 zł	1 172,43 zł	5 429,65 zł
Wyrównana marskość wątroby	SVR	1 718,83 zł	2 123,88 zł	15 947,45 zł ^a	2 508,91 zł ^a
	Brak SVR	399,59 zł	5 258,20 zł	15 947,45 zł	2 508,91 zł
Niewyrównana marskość wątroby		10 889,82 zł	11 340,30 zł	35 450,26 zł	49 959,83 zł
Rak wątrobowokomórkowy		37 905,16 zł	39 473,20 zł	20 338,42 zł	51 665,99 zł
Przeszczep wątroby		251 489,33 zł	254 524,11 zł	231 376,26 zł ^b	262 526,73 zł ^b
Po przeszczepie wątroby	Pierwszy rok	34 515 zł	36 910 zł	0 zł	0 zł
	Kolejne lata	19 954,98 zł	21 024,89 zł	39 222,12 zł	43 928,78 zł

a) ze względu na brak danych pozwalających na rozróżnienie kosztów w stanach zdrowia związanych z łagodnym i umiarkowanym WZW C oraz wyrównaną marskością wątroby na oszacowanych na podstawie badań Orlewska 2003 i Simon 2006, w analizie założono, że są one takie same bez względu na odpowiedź SVR

b) koszt przeszczepu wątroby obejmuje także koszty pierwszego roku po przeszczepie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 1]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 5]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- średniego wieku w populacji docelowej,
- rozkładu struktury zwłóknienia wątroby w populacji docelowej,
- tempa progresji zwłóknienia wątroby,
- czas trwania terapii,

- źródła kosztów leków przeciwwirusowych,
- kosztów stanów zdrowia,
- ryzyka nawrotu zakażenia,
- użyteczności.

W rozdziale 15.3 przedstawiono zestawienie uwzględnionych scenariuszy analizy wrażliwości wraz z wyborem opcji modelu umożliwiającym wygenerowanie wyników analizy przy ich uwzględnieniu.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 89). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 89.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Wiek (TN: 46 lat, TE: 51 lat)	TN: 42 lata, TE: 42 lata	Dane z polskich badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego
█	█	█	█
4a	Prawdopodobieństwo progresji: bez marskości wątroby → marskość wątroby (TN: 0,067, TE: 0,071)	Minimalna: TN: 0,059, TE: 0,062	Krańce 95% przedziału ufności
4b		Maksymalna: TN: 0,076, TE: 0,080	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5	Ryzyko nawrotu zakażenia lub progresji u pacjentów z SVR bez marskości wątroby oraz nawrotu (bez progresji) u pacjentów z SVR i marskością wątroby (0%)	1% rocznie	Na podstawie Ng 2011
6	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC (na podstawie Weinmann 2014)	Na podstawie El-Serag 2011	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
9	Koszty leków (ceny urzędowe)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	Realne koszty leków
10a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych
10b		Na podstawie Orlewska 2003	
11	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu

[Redacted Section Header]

	Koszty			Skutki			Wartość			Wzrost		
	Wzrost	Skutki	Koszty	Wzrost	Skutki	Koszty	Wzrost	Skutki	Koszty	Wzrost	Skutki	Koszty
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

7. WALIDACJA

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców [1].

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [9].

Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne porównujące terapię SBV/LDV z innymi lekami stosowanymi w leczeniu WZW C oraz 25 analiz oceniających terapie z BOC, TVR lub PegIFN α (por. rozdział 15.7). W walidacji konwergencji uwzględniono analizy, które dotyczyły zdefiniowanej populacji pacjentów [redacted] i których wyniki obejmowały zyskane QALY lub LY – warunki te spełniło 8 odnalezionych analiz. Pozostałe analizy podawały jedynie wartości ICER.

Dwie analizy (McGinnis 2014 [115] i Younossi 2015 [136]) oceniały terapie zawierające SBV/LDV. Pozostałe analizy, w których raportowano QALY, dotyczyły terapii z zastosowaniem komparatorów (BOC, TVR lub PR). Zestawienie wyników uzyskanych z uwzględnionych badań oraz przyjęte przez autorów odsetki pacjentów z SVR przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 109 Tabela 110).

Tabela 109.
Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych porównujących SBV/LDV

Badanie	Populacja	Interwencja	Komp.	Interwencja SVR	Komparator SVR	SVR – różnica	Zysk QALY	Zysk LY
McGinnis 2014	TN	SBV/LDV	TVR	97%	67%	30%	1,47	-
			BOC		68%	29%	1,51	-
Younossi 2015	TN, wszyscy	SBV/LDV	BOC	bd	bd	bd	1,47	1,11
	TE	SBV/LDV	BOC	bd	bd	bd	1,76	1,37
Terapia objawowa			bd		bd	3,35	2,75	

Tabela 110.
Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących wyników ekonomicznych dla BOC, TVR lub PR

Badanie	Populacja	Terapia	SVR	QALY	LY
Liu 2014	TN	BOC	59%	14,43	-
		PR	28%	13,57	-
Petta 2014	TN	BOC	67%	18,34	19,01
		TVR	75%	18,74	19,24

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. PODSUMOWANIE

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

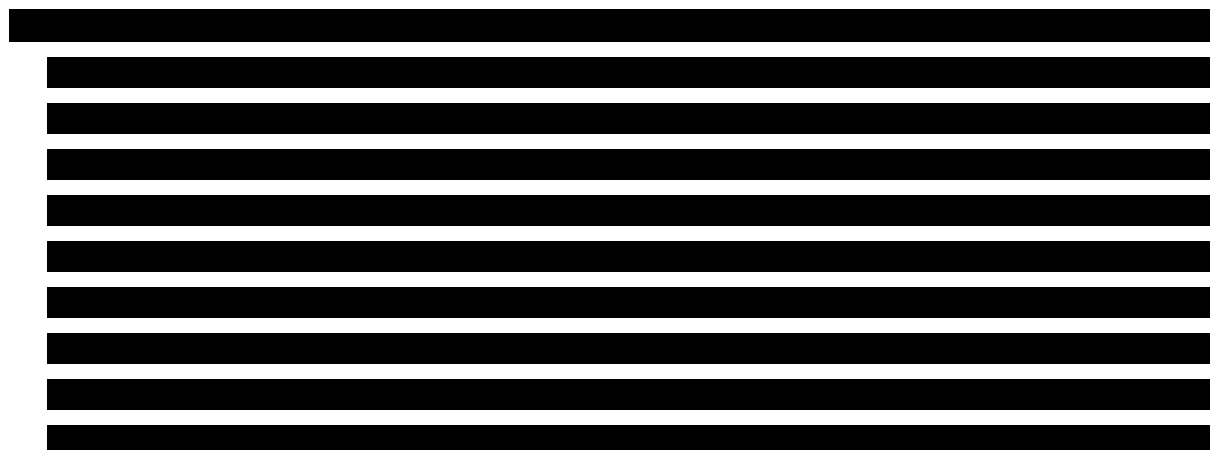
9. WNIOSKI

[Redacted content]

10. OGRANICZENIA

- Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR, określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności w trakcie analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność uwzględnionych interwencji. W związku z tym wyniki w zakresie SVR dla porównywanych terapii oraz wyróżnionych subpopulacji ustalono w niniejszej analizie na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których je oceniono. Zrezygnowano tym samym z przeprowadzenia porównania opartego na pomiarze względnej efektywności terapii. Należy jednak nadmienić, że odsetki pacjentów uzyskujących SVR uwzględnione w niniejszej analizie dla ocenianych interwencji zostały wyznaczone w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających odpowiednie kryteria ustalone w analizie efektywności klinicznej (*best available evidence*).
- W analizie nie opracowano obliczeń dla grupy pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, przyjmując jednocześnie, że wyniki analizy uzyskane dla szerszej populacji – pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN – są reprezentatywne również dla wskazanej podgrupy chorych. Uwzględnienie w analizie tych obliczeń miałoby znikomy wpływ na uzyskane wyniki z uwagi na niewielki udział rozważanej podgrupy chorych (około 7,2% [2]) w subpopulacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, dla której opracowano wyniki analizy.
- Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących SBV/LDV dla subpopulacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN, na potrzeby opracowanych obliczeń przyjęto odpowiednie wartości odsetków pacjentów uzyskujących SVR. Rzeczywista efektywność porównywanych interwencji może być odmienna.
- Dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR dla schematów leczenia SBV/LDV uwzględnionych w niniejszej analizie raportowano w zdecydowanej większości badań klinicznych po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12), podczas gdy proponowany program lekowy zaleca ocenę SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Harvoni, w analizie utożsamiono ze sobą te punkty końcowe.
- Poza odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR na wyniki zdrowotne ma wpływ także ryzyko rozwinięcia marskości wątroby, niewyróbnanej marskości wątroby czy raka wątrobowokomórkowego. Prawdopodobieństwa tych zdarzeń określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w znakomitej większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne, brak specyficznych polskich danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych stanowi zatem ograniczenie wykorzystanego modelu.

- Poza odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR na wyniki zdrowotne w modelu mają wpływ także ryzyko rozwinięcia marskości wątroby, wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Prawdopodobieństwa tych zdarzeń określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w znakomitej większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak specyficznych danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych dla Polski stanowi zatem ograniczenie opracowanej analizy.
- Prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych i przerwania leczenia przeciwwirusowego w analizie przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Jednocześnie należy zaznaczyć, że odpowiednie wartości w oryginalnym modelu przyjęto na podstawie badań klinicznych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej opracowanej dla rozważanego problemu.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z zastosowaną terapią przyjęto na podstawie badań RCT.



- Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z poszczególnymi stanami zdrowia w modelu określono na podstawie polskich analiz kosztowych, w tym pracy Kaczor 2012 [117]. Uwzględnione wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem na rok 2014. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy założeniu urzędowych cen leków. Ceny dla substancji stosowanych w programach lekowych mają charakter cen maksymalnych, nie oddają zatem realnych kosztów. Ponadto ceny urzędowe nie uwzględniają potencjalnych rabatów i obniżek z tytułu porozumień dzielenia ryzyka. Niemniej jednak w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów RBV, w przypadku gdy jest ona stosowana razem z interferonem. Przed 2012 rokiem obowiązywały umowy, w ramach których producenci interferonów dostarczali RBV bezpłatnie w pakiecie z interferonami. Dane sprzedażowe NFZ sugerują, że podobne umowy obowiązują także obecnie. W odpowiednim scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniono koszty poszczególnych preparatów wynikające z aktualnego komunikatu DGL NFZ.

11. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania schematów zawierających sofosbuwir (SBV) i ledipaswir (LDV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C względem aktualnej praktyki klinicznej – terapii trójlekowej z boceprewirem (BOC) lub telaprewirem (TVR), terapii dwulekowej lub braku leczenia ukierunkowanego na eradykację wirusa (u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonem).

Jak oceniono w analizie efektywności klinicznej, SBV/LDP cechuje się najwyższym potencjałem przeciwwirusowym spośród wszystkich aktualnie dostępnych interwencji stosowanych w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C w Polsce. Terapia z wykorzystaniem SBV/LDP przynosi korzystne efekty kliniczne zarówno u chorych dotychczas nieleczonych przeciwwirusowo, jak i osób, u których obecnie stosowana terapia oparta na peginterferonach α (PegIFN α) i rybawirynie (RBV) wykazuje wyraźnie niższą skuteczność. SBV/LDP stanowi również wysoce skuteczną alternatywę u osób, u których wcześniejsza terapia oparta na interferonach nie przyniosła oczekiwanych efektów oraz jest jedyną dostępną terapią o wysokiej skuteczności u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, którzy aktualnie pozostają bez leczenia ze względu na fakt, że wszystkie pozostałe schematy zawierają w swym składzie interferony.

Bardziej efektywne leczenie przewlekłego WZW C skutkujące uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej u większego odsetka pacjentów spowoduje w dłuższym okresie czasu zmniejszenie liczby chorych, u których rozwiną się ciężkie powikłania ze strony wątroby: wyrównana lub niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zmniejszy się także ogólna śmiertelność w tej grupie chorych. Aspekty takie należy uwzględnić przy kompleksowej ocenie opłacalności terapii przeciwwirusowych. Badania kliniczne oceniające skuteczność tych terapii nie są jednak zaprojektowane w tym celu ani wystarczająco długie, aby wychwycić tego typu zdarzenia. W takich przypadkach modelowanie przebiegu choroby jest powszechnie wykorzystywaną techniką prognozowania efektów terapeutycznych. W niniejszej analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego, zbudowany w celu oceny opłacalności schematów zawierających SBV/LDP. Założenia modelu i jego struktura są bardzo zbliżone do tych, jakie przyjmowane były w wielu dotychczas opublikowanych analizach przewlekłego WZW C. Na potrzeby niniejszego opracowania model dostosowano do polskich warunków i wymagań jakościowych. W analizie uwzględniono schematy terapeutyczne odpowiadające polskiej praktyce klinicznej, a ich skuteczność określono na podstawie badań zidentyfikowanych w systematycznym przeszukaniu przeprowadzonym w ramach analizy efektywności klinicznej.

Do warunków, w jakich planowane jest finansowanie SBV/LDV, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, dopasowano również populację chorych, w której oceniono opłacalność schematów z SBV/LDV. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty bezpośrednie aktualne na 2015 rok, a w zakresie cen porównywanych terapii – aktualne na marzec 2015 roku. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszty schematów leczenia uwzględniających PegINF α wyznaczono przy założeniu, że RBV dostarczana jest świadczeniodawcom w cenie interferonów. Takie umowy w zakresie sprzedaży RBV obowiązywały przed 2012 rokiem, prawdopodobnie praktyka ta została zachowana także po zmianach zasad refundacji – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome. Wobec powyższych przesłanek, w analizie przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cost-effectiveness model for Sofosbuvir in chronic hepatitis C. Report draft. OptumInsight 2013.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
3. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
4. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf.
5. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120326120749/anx_120749_pl.pdf (4.4.2012)e).
6. Charakterystyka produktu leczniczego - ViraferonPeg (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000329/WC500050892.pdf.
7. Morgan RL, Baack B, Smith BD, i in. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;g; 158(5 Pt 1):329–337.
8. Singal AG, Volk ML, Jensen D, i in. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;h; 8(3):280–8, 288.
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (11.11.2009)i).
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf (4.4.2012)j).
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
12. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, i in. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997;l; 127(10):855–865.
13. Jiménez-Pérez M, García DM, Grande RG, i in. Analysis of the recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation: results of the Andalusian liver registry. *Transplantation proceedings*. 2013;m; 45(1):276–278.
14. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
15. Charakterystyka produktu leczniczego - Harvoni (sofosbuwir/ledipaswir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf.
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
17. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (4.4.2012)q).
18. Refundacja styczeń - listopad 2014 r. - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> (2.2.2015)r).
19. Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (1.1.2015)s).

20. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006t.
21. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C - projekt programu lekowego uwzględniającego sofosbuvir.
22. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Strona startowa. <http://www.aotm.gov.pl/www/>.
23. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; w; Berlin, Germany. .
24. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, i in. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007;x; (61):765–770.
25. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007;y; 46 (Suppl 1):S217–S218.
26. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylowanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy*. (1/2013):24–27.
27. Horban A, Wasilewski M, Berak H, i in. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006;aa; (60):563–569.
28. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004;ab; XVI(94):353.
29. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;ac; (59):651–660.
30. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008;ad; 48(4 (suppl)):878A.
31. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;ae; 121(12):434–440.
32. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, i in. Prevalence of hepatitis C virus mutants resistant to protease inhibitors among Polish HCV genotype 1-infected patients. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013;af; 67:411–413.
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;ag; 48(2):418–431.
34. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;ah; 31 Suppl 2:1–3.
35. Analiza wpływu na budżet. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_BIA_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.PDF (2.2.2014)ai).
36. NICE Single Technology Appraisal (STA). Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.
37. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, i in. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;ak; 135(3):821–829.
38. George SL, Bacon BR, Brunt EM, i in. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009;al; 49(3):729–738.
39. Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;am; 9(11):923–930.
40. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, i in. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001;an; 34(4 Pt 1):809–816.
41. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, i in. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *Journal of hepatology*. 2010;ao; 53(2):245–251.
42. Hepatitis C (genotype 1) - boceprevir: ERG response to queries raised at pre-meeting teleconference. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58373/58373.pdf> (3.3.2012)ap).
43. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;aq; 32(3):344–355.
44. Huang Y, de Boer WB, Adams LA, i in. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Internal Medicine Journal*. 2015;ar; 45(1):48–54.
45. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, i in. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World Journal of Hepatology*. 2014;as; 6(7):504–512.
46. Fattovich G, Giustina G, Degos F, i in. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;at; 112(2):463–472.

47. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, i in. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998;au; 27(5):1435–1440.
48. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999;av; 29(4):1311–1316.
49. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, i in. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;aw; 104(5):1147–1158.
50. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, i in. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;ax; 24(7):1276–1283.
51. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, i in. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1996;ay; 24(2):141–147.
52. Okanoué T, Itoh Y, Minami M, i in. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *Journal of Hepatology*. 1999;az; 30(4):653–659.
53. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, i in. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000;ba; 47(1):131–136.
54. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, i in. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut*. 2001;bb; 48(6):843–848.
55. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, i in. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002;bc; 97(11):2886–2895.
56. Benvegno L, Gios M, Boccato S, i in. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;bd; 53(5):744–749.
57. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, i in. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Annals of Internal Medicine*. 2005;be; 142(2):105–114.
58. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, i in. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;bf; 43(6):1303–1310.
59. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, i in. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;bg; 40(5):823–830.
60. POLTRANSPLANT. <http://www.poltransplant.pl/> (7.7.2013)bh).
61. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, i in. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;bi; 27(1):70–76.
62. Główny Urząd statystyczny - tablice trwania życia 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html> (1.1.2015)bj).
63. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011;bk; 60(7):992–7.
64. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, i in. Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2010;bl; 34(4-5):288–296.
65. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, i in. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;bm; 98(7):505–509.
66. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, i in. Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry-based study. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013;bn; 72:
67. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, i in. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;bo; 48(3):279–289.
68. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (7.7.2011)bp).
69. Adam R, Karam V, Delvart V, i in. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012;bq; 57(3):675–688.
70. Poltransplant. Biuletyn informacyjny nr 1(22), maj 2014. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf.
71. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (7.7.2011)bs).
72. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (7.7.2011)bt).
73. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, i in. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009;bu; 44(7):878–887.

74. Chong C. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;bv; 98(3):630–638.
75. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, i in. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;bw; 23(11):1629–1635.
76. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, i in. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients?. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;bx; 29(3):449–458.
77. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, i in. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;by;.
78. Longworth L, Stirling B. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics*. 2003;bz; (12):1061–1067.
79. Samp JC, Perry R, Piercy J, i in. Patient health utility, work productivity, and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014;ca;.
80. Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, i in. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res*. 2012;cb; 22(7):1707–1716.
81. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, i in. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Archives of Internal Medicine*. 2004;cc; 164(21):2377–2382.
82. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*. 2001;cd;.
83. Wells CD, Murrill WB, Arguedas MR. Comparison of Health-Related Quality of Life Preferences Between Physicians and Cirrhotic Patients: Implications for Cost–Utility Analyses in Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;ce; 49(3):453–458.
84. Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006;cf; 10(21):1–113, iii.
85. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, i in. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999;cg; 30(5):1318–1324.
86. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, i in. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;ch; 96(2):579–583.
87. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count?. *Health Economics*. 2000;ci; 9(2):109–126.
88. Guide to the methods of technology appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemethodsoftechnologyappraisal.jsp> (7.7.2011)cj).
89. Weyler E-J, Gandjour A. Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Services Research*. 2011;ck;.
90. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;cl; 52(3):425–432.
91. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Performance of different utility assessment methods in chronic hepatitis C patients. 2003;cm;175–184.
92. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, i in. Using competence network collaboration and ecisionanalytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon α -2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *European Journal of Health Economics*. 2005;cn; (6):112–123.
93. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, i in. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;co; 8(3):263–270.
94. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (3.3.2012)cp).
95. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf> (1.1.2014)cq).
96. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf> (1.1.2014)cr).
97. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (2.2.2014)cs).
98. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>.

99. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej leczonych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_exp_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf (12.12.2013)cu).
100. GUS. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskaźniki-makroekonomiczne/>.
101. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (7.7.2011)cw).
102. Strona Główna | AOTM. <http://aotm.gov.pl/> (12.12.2013)cx).
103. Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003;cy; (4):
104. Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006;cz; 15(3):453–462.
105. Kaczor, Pawlik, Wójcik, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey*. 2012da.
106. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 r. GUS. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/CH_inflacja_12m_2013.pdf (1.1.2014)db).
107. Siebert U, Sroczynski G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005;dc; 21(1):55–65.
108. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, i in. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;dd; 290(2):228–237.
109. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;de; 38(6-7):497–505.
110. Shepherd J, Brodin H, Cave C, i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;df; 8(39):iii–iv, 1–125.
111. Gerkens S, Nechelput M, Annemans L, i in. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007;dg; 14(8):523–536.
112. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, i in. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007;dh; 27(6):813–824.
113. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, i in. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009;di; 25(2):171–180.
114. Gheorghe L, Baculea S. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2010;dj; 57(101):939–944.
115. McGinnis J, Hay J. The Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatments in Treatment Naïve Genotype 1 Patients. ISPOR.
116. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_CUA_Victerlis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf (1.1.2014)dl).
117. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health care professionals survey.
118. The ISPOR Outcomes Research Digest: an electronic database of research papers presented at ISPOR meetings. http://www.ispor.org/research_study_digest/index.asp (2.2.2012)dn).
119. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (2.2.2014)do).
120. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (2.2.2014)dp).
121. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (2.2.2014)dq).
122. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (2.2.2014)dr).
123. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (2.2.2014)ds).
124. Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring--predictors and predictive models of disease progression. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;dt; 40(8):863–879.

125. Cure S, Dusheiko G. Long-term outcomes of sofosbuvir (SOF) for the treatment of chronic hepatitis C infected (CHC) patients. *Long-term outcomes of sofosbuvir (SOF) for the treatment of chronic hepatitis C infected (CHC) patients. ISPOR 16th Annual European Congress*; 2013; du; Dublin. .
126. Cure S, Guerra I. Cost-effectiveness and long-term outcomes of Sovaldi (sofosbuvir) for the treatment of chronic hepatitis C infected (HCV) patients from a Swedish societal perspective. *ISPOR 17th Annual European Congress*.
127. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost Analysis of Sofosbuvir/Ribavirin Versus Sofosbuvir/Simeprevir for Genotype 1 Hepatitis C Virus in Interferon-Ineligible/Intolerant Individuals. *Hepatology*. 2014;dw; 60(1):37–45.
128. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;dx; 22(4):376–383.
129. Liu S, Watcha D, Holodny M, i in. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2014;dy; 161(8):546–553.
130. Novak A, Drenth J, Knegt R. Cost per successfully treated patient with sofosbuvir in GT1 in the Netherlands. *ISPOR 17th Annual European Congress*.
131. Petta S, Cabibbo G, Enea M, i in. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C: *Hepatology*, Vol. 00, No. X, 2013 Petta et al. *Hepatology*. 2014;ea; 59(5):1692–1705.
132. Saab S, Gordon SC, Park H, i in. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;eb; 40(6):657–675.
133. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2014;ec; 14(3):387–402.
134. Younossi ZM, Park H, Saab S, i in. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;ed; 41(6):544–563.
135. PBAC database. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Research+&+Statistics-1\(9.9.2013\)ee](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Research+&+Statistics-1(9.9.2013)ee).
136. Copley V, Frampton G, Pickett K, i in. ERG Report. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C.
137. Scottish Medicine Consortium. SMC No. (964/14). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
138. Scottish Medicines Consortium No. (742/11) - Telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)eh](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf(2.2.2014)eh).
139. Scottish Medicines Consortium No. (743/11) - Telaprevir 375mg film-coated tablets (Incivo®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)ei](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf(2.2.2014)ei).
140. Scottish Medicines Consortium No. (722/11) - Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)ej](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf(2.2.2014)ej).
141. Scottish Medicines Consortium No. (723/11) - Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf\(2.2.2014\)ek](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf(2.2.2014)ek).
142. Scottish Medicines Consortium No. (561/09) - Peginterferon alfa-2a, 135 microgram/mL and 180 microgram/mL pre-filled injections of solution for subcutaneous injection (Pegasys). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf\(2.2.2014\)el](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf(2.2.2014)el).
143. Scottish Medicines Consortium No. (488/08) - Pegylated interferon α 2b (ViraferonPeg®), 50, 80, 100, 120 or 150 micrograms powder for solution for injection in pre-filled pen, in combination with ribavirin (Rebetol®), 200mg capsules. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf\(2.2.2014\)em](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf(2.2.2014)em).
144. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106) (technology appraisal guidance 200). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50856/50856.pdf\(2.2.2014\)en](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50856/50856.pdf(2.2.2014)en).
145. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C (technology appraisal guidance 106). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf\(2.2.2014\)eo](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf(2.2.2014)eo).

146. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (technology appraisal guidance 75). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11524/32809/32809.pdf> (2.2.2014)ep).
147. Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. HTA Consulting 2014 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/AW/254_AW_OT_4351_35_Victrelis_WZW_C_CUA_05.01.2015.pdf.
148. Analiza ekonomiczna do zlecenia 279/2014. leczenie Incivo (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/814-zlecenia-2014/zlc-279-2014/3911-279-2014-aw>.

[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	127
Tabela 89.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	128
[REDACTED]	[REDACTED]	130
[REDACTED]	[REDACTED]	132
[REDACTED]	[REDACTED]	134
[REDACTED]	[REDACTED]	135
[REDACTED]	[REDACTED]	137
[REDACTED]	[REDACTED]	139
[REDACTED]	[REDACTED]	140
[REDACTED]	[REDACTED]	142
[REDACTED]	[REDACTED]	144
[REDACTED]	[REDACTED]	146
[REDACTED]	[REDACTED]	147
[REDACTED]	[REDACTED]	149
[REDACTED]	[REDACTED]	151
[REDACTED]	[REDACTED]	153
[REDACTED]	[REDACTED]	154
[REDACTED]	[REDACTED]	156
[REDACTED]	[REDACTED]	158

[REDACTED]	160
[REDACTED]	162
Tabela 109. Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych porównujących SBV/LDV	163
Tabela 110. Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących wyników ekonomicznych dla BOC, TVR lub PR	163
[REDACTED]	164
Tabela 112. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	188
Tabela 113. Dane dotyczące sprzedaży rywabiryny w okresie od stycznia do listopada 2014 roku (dane NFZ)	191
[REDACTED]	192
[REDACTED]	192
[REDACTED]	193
[REDACTED]	193
[REDACTED]	193
[REDACTED]	193
[REDACTED]	194
[REDACTED]	194
[REDACTED]	195
[REDACTED]	196
[REDACTED]	197
[REDACTED]	198
[REDACTED]	198
[REDACTED]	198
[REDACTED]	199
[REDACTED]	199
[REDACTED]	199
[REDACTED]	200
[REDACTED]	200
[REDACTED]	200
[REDACTED]	201

[REDACTED]	201
[REDACTED]	201
Tabela 136. Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości w analizie ekonomicznej	202
Tabela 137. Strategia wyszukiwania badań w języku polskim	203
Tabela 138. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed	204
Tabela 139. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	204
Tabela 140. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie Pubmed	206
Tabela 141. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR	206
Tabela 142. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed	208
Tabela 143. Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie Pubmed	208
Tabela 144. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed	209
Tabela 145. Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA	209
Tabela 146. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	212

Spis wykresów

[REDACTED]	102
[REDACTED]	102
[REDACTED]	103
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	106
[REDACTED]	106
[REDACTED]	107
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	108
[REDACTED]	110
[REDACTED]	110
[REDACTED]	111

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 112.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2014 roku (rozdziały 2.8 i 3.9)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 15.5.2, 15.7
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 4
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdział 15.2
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 15.5.2 i 3.8	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5 i 6	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5.	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Wyniki analizy – rozdz. 4	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 15.5.2 i 15.5.2,
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Wszystkie źródła danych zebrano w bibliografii, rozdz. 12

15. ANEKS

15.1. Koszty rybawiryny

NFZ raportuje dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leków oraz kosztów ich refundacji z wyróżnieniem kodów EAN. W celu zweryfikowania w jakim stopniu ceny urzędowe (ceny maksymalne) preparatów RBV odbiegają od ich realnych kosztów, przeanalizowano dane dotyczące kosztach refundacji RBV (preparaty Rebetol, Copegus) za okres od stycznia do listopada 2014 roku.

W rozważanym okresie w komunikatach DGL NFZ zaraportowano refundację 445 opakowań preparatu Rebetol 140 x 200 mg, 817 opakowań preparatu Copegus 168 x 200 mg oraz 6 opakowań preparatu Copegus 56 x 400 mg (Tabela 113). Tak niewielka liczba zrefundowanych opakowań RBV przy jednoczesnym szerokim zastosowaniu tego leku w terapii WZW C sugeruje, że umowy dostaw RBV w cenie interferonów, obowiązujące przed 2012 rokiem, nadal funkcjonują.

Średni koszt refundacji opakowania dla preparatu Rebetol wyniósł 2,53 zł, a dla preparatów Copegus odpowiednio 2,45 zł i 0 zł, podczas gdy urzędowe ceny tych preparatów wynoszą odpowiednio 1656 zł, 1987 zł oraz 1325 zł (Tabela 113).

Tabela 113.
Dane dotyczące sprzedaży rybawiryny w okresie od stycznia do listopada 2014 roku (dane NFZ)

Parametr	Rebetol 140 x 200 mg	Copegus 168 x 200 mg	Copegus 56 x 400 mg
Kwota refundacji	1 093 zł	1 998 zł	0,00 zł
Liczba opakowań	445	817	6
Średnia cena za opakowanie	2,53 zł	2,45 zł	0,00 zł
Cena urzędowa	1 656,12 zł	1 987,34 zł	1 324,90 zł

15.2. Wyniki analizy w zakresie CUR

15.2.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni bez przeciwwskazań do interferonu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

15.3. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem danych z badania SIRIUS (Bourliere 2015)

W ramach aktualizacji analizy klinicznej włączono dodatkowe badanie kliniczne. Uwzględnienie danych z dodatkowego badania skutkuje zmianą wartości parametrów dot. efektywności ocenianej interwencji, co prowadzi do uzyskania innych wyników analizy ekonomicznej. **Badanie SIRIUS zostało przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia, a zatem wszelkie zmiany dotyczą tylko wyników dla tej grupy pacjentów.**

W badaniu SIRIUS dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa następujących schematów:

- H12 + RBV,
- H24.

Ze względu na fakt, iż schematy zawierające rybawiryna nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej (szczegółowe wyjaśnienie dla przyjętego założenia znajduje się w rozdziale 2.4). W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki po uwzględnieniu danych z badania SIRIUS dla schematu H24.

15.3.1. Dane źródłowe dla dodatkowych porównań

Charakterystyka populacji, czas trwania terapii, progresja choroby, śmiertelność, użyteczności stanów zdrowia, koszty

Uwzględnienie dodatkowych porównań nie ma wpływu na wartości parametrów należących do wymienionych kategorii.

Efektywność interwencji

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące efektywności ocenianej interwencji po uwzględnieniu danych z badania SIRIUS.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zdecydowano zatem o przedstawieniu wyników analizy podstawowej, bez prezentacji wyników analiz wrażliwości (jednokierunkowych oraz analizy PSA).

Przerywanie terapii

[REDACTED]

Działania niepożądane

[REDACTED]

15.3.2. Wyniki – analiza podstawowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono w postaci tabelarycznej wyniki analizy podstawowej dla populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Dla celów porównawczych przedstawiono wyniki:

- uzyskane w dotychczasowej analizie ekonomicznej (bez uwzględnienia danych z badania SIRIUS),
- w wersji zaktualizowanej (z uwzględnieniem danych z badania SIRIUS).

Zgodnie z przyjętą metodyką, przedstawiono wyłącznie wyniki analizy podstawowej. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości oraz analizy PSA możliwe są do wygenerowania w pliku obliczeniowym.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted]					

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted]

[Redacted]							

15.4. Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości

Tabela 136.
Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości w analizie ekonomicznej

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Parametry w modelu (arkusz)
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	DiscountRateCosts DiscountRateOutcomes (Discounting)
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
2	Wiek (TN: 46 lat, TE: 51 lat)	TN: 42 lata, TE: 42 lata	Dane z polskich badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego	GT1TNCCAgeAtTreatment GT1TNCCAgeAtTreatment (Patient characteristics) TPsDeath ^a (TPs)
I				
4a		Minimalna: TN: 0,059, TE: 0,062		GT1NonCirrToCompCirr3 0yrs
4b	Prawdopodobieństwo progresji: bez marskości wątroby → marskość wątroby (TN: 0,067, TE: 0,071)	Maksymalna: TN: 0,076, TE: 0,080	Krańce 95% przedziału ufności	GT1NonCirrToCompCirr4 0yrs GT1NonCirrToCompCirr5 0yrs (TPs)
5	Ryzyko nawrotu zakażenia lub progresji u pacjentów z SVR bez marskości wątroby oraz nawrotu (bez progresji) u pacjentów z SVR i marskością wątroby (0%)	1% rocznie	Na podstawie Ng 2011	TPCompCirrSVRToComp Cirr TPNonCirrSVRToNonCirr (Transition Matrices)
6	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC (na podstawie Weinmann 2014)	Na podstawie El-Serag 2011	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu	GT23HCCToDeath (TPs)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Parametry w modelu (arkusz)
9	Koszty leków (ceny urzędowe)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	Realne koszty leków	PEG2aCostPerPack TPVCostPerPack BOCCostPerPack PEG2bCostPerPack (Treatment costs)
10a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych	HSCostsInputs ^a (Health state costs (inputs))
10b		Na podstawie Orlewska 2003		
11	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu	(Utilities) ^a

a) kolejne komórki z białym tłem i czarną czcionką

15.5. Strategie wyszukiwania

15.5.1. Badania w języku polskim

Badań opublikowanych w języku polskim poszukiwano w celu scharakteryzowania polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW C, zidentyfikowania badań kosztowych, a także innych danych specyficznych dla warunków polskich. Przeszukania dokonano w dniu 3 lutego 2015 roku w bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [101] przy użyciu strategii przedstawionej w poniższej tabeli (Tabela 137).

Tabela 137.
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus zapalenia wątroby C	255
Data przeszukania: 3 lutego 2015		

15.5.2. Analizy ekonomiczne

W celu dokonania systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej analizy przeprowadzono przeszukanie następujących baz danych medycznych oraz stron internetowych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [71],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [118],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [119],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [120],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [102],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [121],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [122],

- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [72],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [123].

Przeszukanie przeprowadzono w dniach 4-5 lutego 2015. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. Z powodu niewielkiej liczby uzyskanych wyników, dokonano dodatkowego przeszukania w bazach agencji HTA (AOTM, NICE, PBAC, CEAR, SMC i CADTH) w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących TBV, BOC lub PegIFN α (leki stosowane w leczeniu WZW C w Polsce). Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 138, Tabela 139).

Tabela 138.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	899 932
#2	"hepatitis c" OR "Hepatitis C Virus Infection" OR "HCV Infection" OR "Hepatitis C Infection" OR "chronic HCV" OR (chronic AND HCV)	69 184
#3	Sofosbuwir	322
#4	#1 AND #2 AND #3	39
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

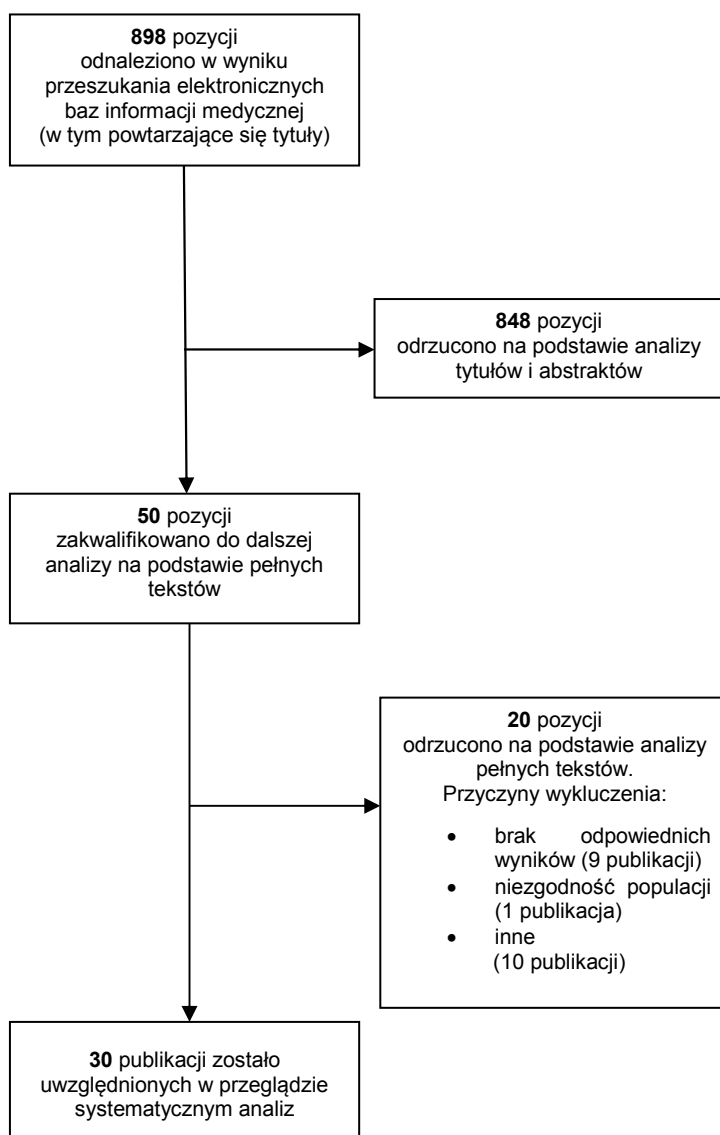
Tabela 139.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki a b							
		ISPOR d	PBAC	DARE e	CEAR	SMC	CADTH	AOTMIT c	NICE
1	sofosbuwir	14	13	18	0	4	10	3	11
2	telaprevir	nd	46	nd	nd	6	15	2	21
3	boceprevir	nd	51	nd	nd	6	15	4	21
4	peginterferon alfa	nd	462	nd	nd	75	6	7	49
Data przeszukania		5 lutego 2015							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w polskojęzycznej bazie AOTMIT szukano wyrażen telaprewir i telaprevir oraz boceprewir i boceprevir; d) wyszukiwanie zostało zawężone przez hasła „cost studies”; e) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA
nd – nie dotyczy (nie przeprowadzono przeszukania)

W wyniku przeszukania bazy PubMed (w tym bazy MEDLINE) odnaleziono 39 publikacji. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych uzyskano łącznie 859 wyników. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 898 rekordy. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 50 prac. Ostatecznie w przeglądzie systematycznym uwzględniono 30 analiz.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



15.5.3. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C przeszukano bazy danych PubMed (w tym bazę MEDLINE) [71] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [72]). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 4 lutego 2015 roku.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 140).

Tabela 140.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	183
#2	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR SF-36 OR "SF 36" OR SF36 OR SF-6D OR "SF 6D" OR SF6D OR TTO OR "time trade off" OR "standard gamble"	22 775
#1	HCV OR (hepatitis AND C)	83 565
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

Tabela 141.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR

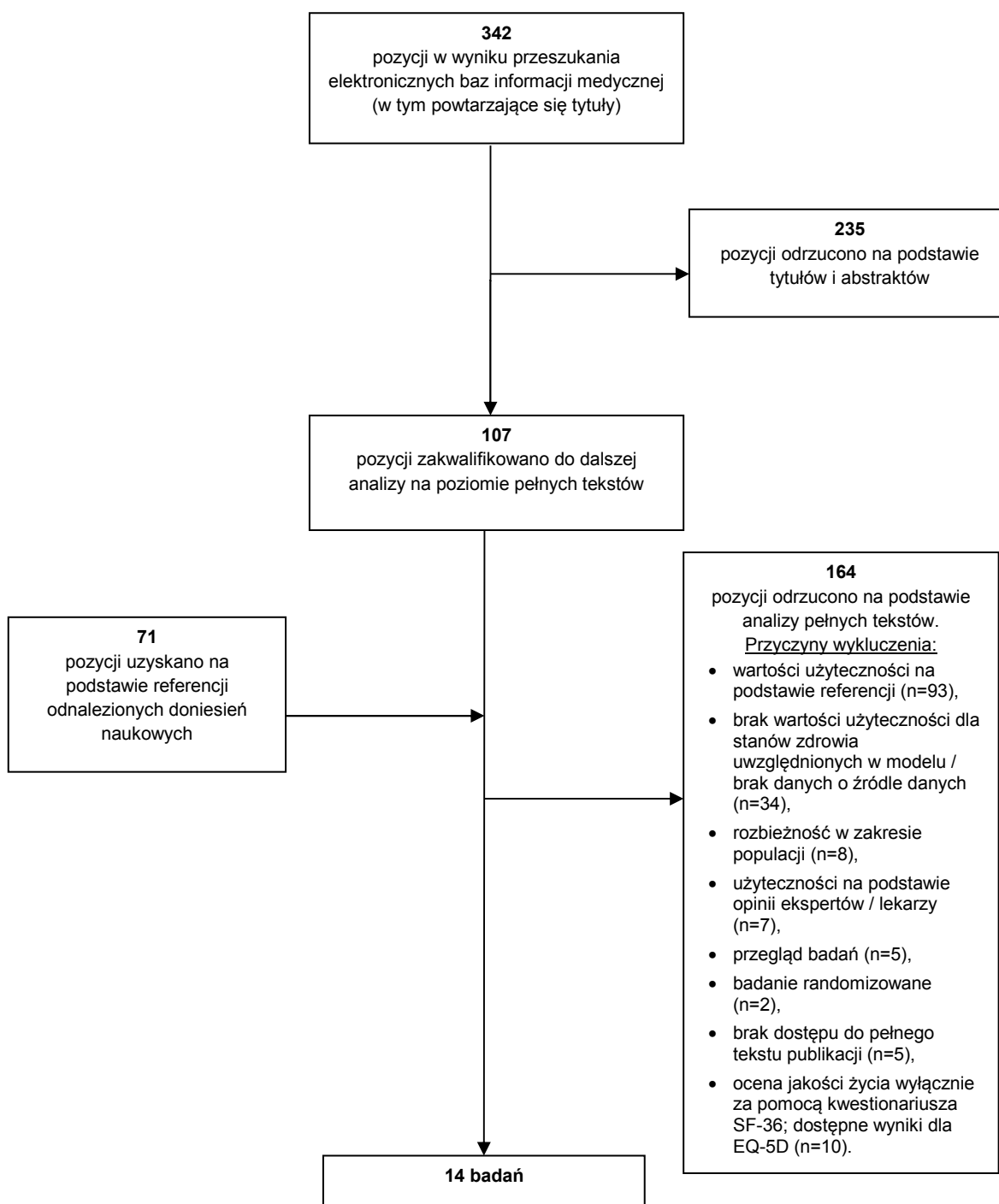
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	hepatitis c	99
#1	hcv	60
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

Po przeszukaniu baz i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 342 abstraktów (łącznie z obu przeprowadzonych przeszukań w tym z powtarzającymi się tytułami) do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 107 publikacje, z czego do 5 prac nie uzyskano dostępu. W wyniku analizy referencji uwzględnionych publikacji do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano dodatkowo 71 prac.

Spośród 173 prac poddanych analizie pełnotekstowej wybrano 14 publikacji. Głównymi przyczynami wykluczeń były rozbieżności w zakresie populacji i uwzględnionych stanów zdrowia względem założeń przyjętych w dostosowanym modelu oraz dostępność badań pierwotnych, bardziej aktualnych lub dotyczących szerszej populacji. Z uwagi na dostępność w odnalezionych pracach wyników oceny jakości życia wykonanej za pomocą kwestionariusza EQ-5D odrzucono także publikacje, w których podano jedynie wyniki dla kwestionariusza SF-36.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)



15.5.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed (w tym bazy MEDLINE), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 56 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 5 publikacje (El Serag 2011 [63], Ollivier 2010 [64], Borie 2008 [65], Makarova 2013 [66], Weinmann 2014 [67]), które zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów.

Tabela 142.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	hcc OR (hepatocellular carcinoma) AND mortality AND registry AND (hcv OR "hepatitis c")	56
Data przeszukania: 3 lutego 2015		

15.5.5. Progresa choroby u pacjentów z marskością

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed (w tym bazy MEDLINE), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 143). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 214 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 3 publikacje (Alazawi 2010 [43], Ng 2011 [39], Konerman 2014 [124]), które zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów..

Tabela 143.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie Pubmed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C)	83 565
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	321 338
#3	(Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	3 431 306
#4	review AND systematic	183 575
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	214
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

15.5.6. Progresa choroby u pacjentów z DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed (w tym bazy MEDLINE). Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 144).

W rezultacie odnaleziono 579 publikacji, które poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 23 publikacje, które zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów.

Tabela 144.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C)	83 565
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	321 338
#3	Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	3 431 306
#4	((ascites AND (pse OR encephalopathy) AND (varic* OR gastrointestinal)) OR decompens*	14 990
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	579
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

15.6. Parametry PSA

Tabela 145.
Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
Prawdopodobieństwa przejść (roczne)				
GT1NonCirrToCompCirr30yrs GT1NonCirrToCompCirr40yrs GT1NonCirrToCompCirr50yrs GT23NonCirrToCompCirr30yrs GT23NonCirrToCompCirr40yrs GT23NonCirrToCompCirr50yrs	0,067/ 0,071 ^a	0,005	Beta	Brak marskości wątroby -> Wyrównana marskość wątroby
GT23CompCirrToDecompCirr	0,05	0,006	Beta	Wyrównana marskość wątroby -> Niewyrównana marskość wątroby
GT23CompCirrToHCC	0,034	0,004	Beta	Wyrównana marskość wątroby -> HCC
GT23DecompCirrToHCC	0,068	0,009	Beta	Niewyrównana marskość wątroby -> HCC
GT23DecompCirrToLiverTransplant	0,046	0,005	Beta	Niewyrównana marskość wątroby -> LT
GT23DecompCirrToDeath	0,121	0,015	Beta	Niewyrównana marskość wątroby -> Zgon
GT23HCCToDeath	0,258	0,013	Beta	HCC -> Zgon
GT23LiverTransplantToDeath	0,180	0,003	Beta	LT -> Zgon
GT23PostLTToDeath	0,042	0,001	Beta	Po LT -> Zgon
GT23CompCirrSVRToDecompCirr	0,034	0,004	Beta	Wyrównana marskość wątroby SVR-> Niewyrównana marskość wątroby
GT23CompCirrSVRToHCC	0,010	0,004	Beta	Wyrównana marskość wątroby SVR -> HCC
Efektywność (odsetek pacjentów z SVR)				

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
Koszty					
CostNonCirrhoticNoTreatment	2 028	203	Gamma	Brak marskości wątroby, brak SVR – koszt roczny	NFZ
	2 821	282			NFZP
CostNonCirrhoticSVR	418	42	Gamma	Brak marskości wątroby, SVR – koszt roczny	NFZ
	610	61			NFZP
CostCirrhoticNoTreatment	3 400	340	Gamma	Marskość wątroby, brak SVR – koszt roczny	NFZ
	5 258	526			NFZP
CostCirrhoticSVR	1 719	172	Gamma	Marskość wątroby, SVR – koszt roczny	NFZ
	2 124	212			NFZP
CostDecompensatedCirrhosis	11 340	1 134	Gamma	Niewyrównana marskość wątroby – koszt roczny	NFZ
	15 642	1 564			NFZP
CostHepatocellularCarcinoma	39 473	3 947	Gamma	HCC – koszt roczny	NFZ
	40 977	4 098			NFZP
CostLiverTransplant	220 010	22 001	Gamma	LT – koszt roczny	NFZ
	220 010	22 001			NFZP
CostPostLiverTransplantY1	34 515	3 451	Gamma	Stan po LT, 1 rok – koszt roczny	NFZ
	36 910	3 691			NFZP
CostPostLiverTransplantY2	19 955	1 995	Gamma	Stan po LT, kolejne lata – koszt roczny	NFZ
	21 025	2102			NFZP
Użyteczności					
ION1UtilDecrement ION3UtilDecrement	5,17%	0,01	Gamma	Wzrost użyteczności – terapia LDV/SBV	
PRUtilDecrement	-16,0%	0,053	Gamma	Terapia PEG2 – spadek użyteczności	
TNTPVUtilDecrement	-16,9%	0,010	Gamma	Terapia TPV – spadek użyteczności	
BOCUtilDecrement	-12,2%	0,010	Gamma	Terapia BOC – spadek użyteczności	
DecompensatedCirrUtility	0,45	0,030	Beta	Niewyrównana marskość wątroby – użyteczność	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
HCCUtility	0,45	0,030	Beta	HCC – użyteczność
LiverTransplantUtility	0,45	0,030	Beta	LT – użyteczność
PostLiverTransplantUtility	0,67	0,030	Beta	Po LT – użyteczność
SVRUtilIncrement	0,05	0,045	Gamma	SVR – wzrost użyteczności
NonCirrNoTreatUtility	0,73	0,031	Beta	Brak marskości wątroby – użyteczność
CirrNoTreatUtility	0,55	0,053	Beta	Wyrównana marskość wątroby – użyteczność

a) w zależności od grupy pacjentów (TN/TE); TN – pacjenci wcześniej nieleczeni; TT – populacja TT IL28B; TE – pacjenci po niepowodzeniu leczenia; II - pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN

15.7. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 146.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Cure 2013 [125]	Wszystkie genotypy, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	SPR12 vs TPR SPR12 vs BPR SPR12 vs PR48 SR12 vs PR24 SR12 vs PR48 SR24 vs PR24 SR24 vs PR48	Model Markowa	80 lat z cyklem długości 3 tygodnie przez pierwsze dwa lata i rocznym w latach następnych	Wielka Brytania, płatnik publiczny	GT1 TN: SPR12 vs TVR Zyskane QALY: 0,4191 Zyskane LY: 0,2976 SPR12 vs BPR Zyskane QALY: 0,6199 Zyskane LY: 0,4327 SPR12 vs PR48 Zyskane QALY: 1,207 Zyskane LY: 0,8639	3,5%
Cure 2014 [126]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	SPR/S vs PR SPR/S vs BPR SPR/S vs TPR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Szwecja, perspektywa społeczna	Terapia SPR/S jest opłacalna w porównaniu z wszystkimi aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w Szwecji w wszystkich genotypach (1-3)	3%
Hagan 2014 [127]	Pacjenci z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu lub nietolerujący terapię PR z genotypem 1	SR vs SSMV	Drzewo decyzyjne + model Markowa	dożywotni z cyklem rocznym	USA, perspektywa społeczna	ICER: SSMV dominuje nad terapią SR	3%
Leleu 2014 [128]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	SPR12 vs SOC	Model markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni, z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Francja, perspektywa społeczna	Ogólnie pacjenci, niezależnie od stopnia zwłóknienia: ICER: 16 278 € Pacjenci z zwłóknieniem F0: ICER: 40 653 € Pacjenci z zwłóknieniem F1: ICER: 31 348 € Pacjenci z zwłóknieniem F2: ICER: 17 651 € Pacjenci z zwłóknieniem F3: ICER: 11 359 € Pacjenci z zwłóknieniem F4: ICER: 12 080 €	2,5%
Liu 2014 [129]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	SPR vs NT PR vs NT BPR vs NT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	USA, perspektywa społeczna	SPR vs NT: ICER: 28 800 \$ PR vs NT: ICER: terapia PR zdominowana przez kombinację terapii SPR i NT BPR vs NT: ICER: terapia BPR zdominowana przez kombinację terapii SPR i NT	3%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
McGinnis 2014 [115]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	SLR vs NT BPR vs NT TPR vs NT BPR vs SLR TPR vs SLR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	20-letni, dożywni	USA, perspektywa społeczna	<p>W 20-letnim horyzoncie czasowym:</p> <p>SPR vs NT: ICER: 45 751 \$ BPR vs NT: ICER: terapia BPR zdominowana przez kombinację terapii SPR i NT TPR vs NT: ICER: terapia TPR zdominowana przez kombinację terapii SPR i NT</p> <p>W dożywnim horyzoncie czasowym:</p> <p>SPR vs NT: ICER: 17 523 \$ BPR vs SPR: ICER: SLR dominuje TPR vs SPR: ICER: SLR dominuje</p>	–
Novak 2014 [130]	Pacjenci z przewlekłym WZW C, genotypy 1-6	SPR vs SOC	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Holandia, perspektywa społeczna	<p>Pacjenci z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: Zyskane QALY: 1,24 ICER: 8 377 €</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii PR: Zyskane QALY: 2,63 ICER: 29 187 €</p>	efekty zdrowotne – 1,5% koszty – 4%
Petta 2014 [131]	Pacjenci z przewlekłym WZW C wcześniej nieleczeni z genotypem 1	SPR vs TPR SPR vs BPR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni z cyklem rocznym	Włochy, płatnik publiczny	<p>Ogólnie pacjenci z genotypem 1: ICER vs TPR: 16 914 € ICER vs BPR: 14 048 €</p> <p>Pacjenci z IL28B CC: ICER vs TPR: 29 770 € ICER vs BPR: 18 838 €</p> <p>Pacjenci z IL28B CT/TT: ICER vs TPR: 15 335 € ICER vs BPR: 13 097 €</p> <p>Pacjenci z F0-F3: ICER vs TPR: 18 036 € ICER vs BPR: 11 760 €</p> <p>Pacjenci z marskością wątroby: ICER vs TPR: 22 761 € ICER vs BPR: 5 117 €</p> <p>Pacjenci z genotypem 1a: ICER vs TPR: 13 707 € ICER vs BPR: 9 676 €</p> <p>Pacjenci z genotypem 1b: ICER vs TPR: interwencja zdominowana ICER vs BPR: 19 842 €</p>	3%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Saab 2014 [132]	Pacjenci z przewlekłym WZW C z genotypem 1	SPR vs PR SPR vs BPR SPR vs TPR SPR vs SMVPR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	USA, płatnik instytucjonalny (publiczny lub prywatny)	<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej:</p> <p>SPR vs PR: Zyskane QALY: 1,10 ICER: 21 869 - 24 783 \$</p> <p>SPR vs BPR: Zyskane QALY: 0,82 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs TPR: Zyskane QALY: 0,53 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs SMVPR: Zyskane QALY: 0,50 ICER: SPR dominuje</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, bez marskości:</p> <p>SPR vs PR: Zyskane QALY: 0,84 ICER: 25 455 - 29 271 \$</p> <p>SPR vs BPR: Zyskane QALY: 0,72 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs TPR: Zyskane QALY: 0,45 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs SMVPR: Zyskane QALY: 0,36 ICER: SPR dominuje</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, z marskością:</p> <p>SPR vs PR: Zyskane QALY: 2,38 ICER: 15 592-16 939 \$</p> <p>SPR vs BPR: Zyskane QALY: 1,27 ICER: 8 450 \$</p> <p>SPR vs TPR: Zyskane QALY: 0,92 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs SMVPR: Zyskane QALY: 1,14 ICER: 1 899 \$</p>	3%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Pacjenci leczeni wcześniej:</p> <p>SPR vs PR: Zyskane QALY: 1,67 ICER: 2 277 - 4 290 \$</p> <p>SPR vs BPR: Zyskane QALY: 0,96 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs TPR: Zyskane QALY: 0,73 ICER: SPR dominuje</p> <p>SPR vs SMVPR: Zyskane QALY: 0,47 ICER: SPR dominuje</p>	
San Miguel 2014 [133]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	GT1: SPR12 vs PR48 SR24 vs PR48 SPR12 vs TT SR24 vs TT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni z cyklem trzymiesięcznym	Hiszpania, płatnik publiczny	<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej z genotypem 1:</p> <p>SPR12 vs PR48: ICER: 26 281 €</p> <p>SR24 vs PR48: ICER: 138 070 €</p> <p>SPR12 vs TT: ICER: 24 135 €</p> <p>SR24 vs TT: ICER: TT dominuje</p>	3%
Younossi 2015 [134]	Pacjenci z przewlekłym WZW C z genotypem 1	LS vs SPR12 LS vs SMV12PR24 LS vs SSMV12/24 LS vs SR24 LS vs BPR	Drzewo decyzyjne + model Markowa	1 rok + dożywni z cyklem rocznym	USA, płatnik instytucjonalny (publiczny lub prywatny)	<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej:</p> <p>LS vs SPR12: Zyskane QALY: 0,49 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SMV12PR24: Zyskane QALY: 0,95 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SSMV12/24: Zyskane QALY: -0,01 ICER: terapia LS jest opłacalna względem terapii SSMV12/24</p> <p>LS vs SR24: Zyskane QALY: 1,42 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs BPR: Zyskane QALY: 1,47 ICER: LS dominuje</p>	3%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, bez marskości:</p> <p>LS vs SPR12: Zyskane QALY: 0,35 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SMV12PR24: Zyskane QALY: 0,70 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SSMV12: Zyskane QALY: 0,02 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SR24: Zyskane QALY: 1,15 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs BPR: Zyskane QALY: 1,27 ICER: LS dominuje</p>	
						<p>Pacjenci nieleczeni wcześniej, z marskością:</p> <p>LS vs SPR12: Zyskane QALY: 1,20 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SMV12PR24: Zyskane QALY: 2,20 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SSMV24: Zyskane QALY: -0,16 ICER: terapia LS jest opłacalna względem terapii SSMV24</p> <p>LS vs SR24: Zyskane QALY: 2,27 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs BPR: Zyskane QALY: 2,45 ICER: LS dominuje</p>	
						<p>Pacjenci leczeni wcześniej PR:</p> <p>LS vs SPR12: Zyskane QALY: 0,77 ICER: LS dominuje</p> <p>LS vs SMV12PR: Zyskane QALY: 1,33</p>	

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>ICER: LS dominuje LS vs SSMV12/24: Zyskane QALY: -0,02 ICER: terapia LS jest opłacalna względem terapii SSMV12/24 LS vs SR24: Zyskane QALY: 0,80 ICER: LS dominuje LS vs BPR: Zyskane QALY: 1,76 ICER: LS dominuje</p> <p>Pacjenci leczeni wcześniej TT:</p> <p>LS vs SPR12: Zyskane QALY: 0,81 ICER: LS dominuje LS vs SR24: Zyskane QALY: 0,84 ICER: LS dominuje</p>	
PBAC BOC submission 2012 [135]	Pacjenci z genotypem 1	BPR vs PR	b.d. analiza kosztów-użyteczności	50-letni	Australia	ICER: 15 000 - 45 000	-
PBAC TVR submission 2012 [135]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	TPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Australia	ICER: 15 000 - 45 000	-
PBAC SOF submission 2014 [135]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1-6	SPR vs TT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni z cyklem rocznym	Australia	ICER: 45 000 - 75 000	5%
ERG Report 2014 – Sofosbuvir [136]	Pacjenci przewlekłym WZW C z genotypem 1-6	<p>GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwskazań do terapii PR: PR48 vs TPR PR48 vs BPR PR48 vs SPR12</p> <p>GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwskażaniami do terapii PR:</p>	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Wielka Brytania, Płatnik publiczny (NHS) + społeczna (PPS, Personal Social Services)	<p>GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwskazań do terapii PR: TPR vs PR48: Zyskane QALY: 0,8 ICER: 16 587 £ BPR vs PR48: Zyskane QALY: 0,6 ICER: 23 360 £ SPR12 vs PR48: Zyskane QALY: 1,3 ICER: 14 930 £</p>	3,5%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		NT vs SPR24				GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SPR24 vs NT: Zyskane QALY: 1,3 ICER: 49 249 £	
SMC 964/14 [137]	Pacjenci przewlekłym WZW C z genotypem 1-6	GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR SPR12 vs TPR SPR12 vs BPR GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: - SPR12 vs PR: ICER: 15 351 £ SPR12 vs TPR: ICER: 12 167 £ SPR12 vs BPR: ICER: 7 539 £ GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT: ICER: 50 973 £	
SMC 742/11 [138]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1	T12PR48 vs PR48	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne: 10,478 £ Zyskane QALY: 1,11 ICER: 9,440 £	-
SMC 743/11 [139]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	T12PR48 vs PR48	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne: 11 478 £ Zyskane QALY: 0,81 ICER: 14 230 £	-
SMC 722/11 [140]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci F0–F3 Koszty inkrementalne: 14 787 £ Zyskane QALY: 1,923 ICER: 7 690 £ Pacjenci F4 Koszty inkrementalne: 7 460 £ Zyskane QALY: 5,46 ICER: 1 368 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie Koszty inkrementalne: 18 515 £ Zyskane QALY: 2,3 ICER: 8 042 £	-

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 723/11 [141]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci F0–F3 Koszty inkrementalne: 8 712 £ Zyskane QALY: 0,991 ICER: 8 800 £ Pacjenci F4 Koszty inkrementalne: 17 949 £ Zyskane QALY: 1,531 ICER: 11 722 £	–
SMC 561/09 [142]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2aR vs SC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie z genotypem 1 Koszty inkrementalne: 1 902 £ Zyskane QALY: 0,66 ICER: 2 898 £	–
SMC 488/08 [143]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2bR vs SOC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	Wszyscy pacjenci ICER : 11 389 £ Pacjenci z genotypem 1 ICER : 17 676 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER : 17 358 £	–
NICE TA252 2012 [96]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i pacjenci wcześniej nieleczeni, genotyp 1	TPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej nieleczeni Koszty inkrementalne: 11 430 £ Zyskane QALY: 0,84 ICER: 13 553 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii Koszty inkrementalne: 10 195 £ Zyskane QALY: 1,17 ICER: 8 688 £	3,5%
NICE TA253 2012 [95]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i pacjenci wcześniej nieleczeni, genotyp 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej nieleczeni: Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 10 570 £ Zyskane QALY: 0,91 ICER: 11 601 £ Pacjenci F0–F3 ICER: 10 565 £ Pacjenci z odpowiedzią na leczenie ICER: 8 880 £ Pacjenci F4 ICER: 246 958 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 5 478 £ Zyskane QALY: 2,00 ICER: 2 909 £ Pacjenci F0–F3 ICER: 3 327 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER: 4 817 £ Pacjenci F4 ICER: 817 £</p>	
NICE TA200 2010 [144]	Genotypy 1–4	P2aR48 vs PR24 P2aR vs BSC P2bR48 vs P2bR24 P2bR vs BSC	analiza kosztów użyteczności	–	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>MODEL PRODUCENTA LEKU</p> <p>P2aR48 vs P2aR24 Genotyp 1 i 4: ICER: 15 472 £</p> <p>Pacjenci wcześniej lečení:</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby P2aR vs BSC ICER: dominacja P2aR Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 3 334 £</p> <p>MODEL NICE</p> <p>Pacjenci z niską początkową wiremią i szybką odpowiedzią wirusologiczną Genotyp 1: P2aR48 vs P2aR24 Zyskane QALY: 0,08 – 0,14 ICER: 34 510 £ – 64 880 £ P2bR48 vs P2bR24 ICER: dominacja P2bR24 Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 52 587 £ Genotyp 2–4 ICER: 10 926 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii P2bR vs BSC Genotyp 1 i 4 ICER: 23 912 £</p>	–
NICE TA106 2006 [145]	genotyp 1, genotyp inny niż 1, każdy rodzaj	P2aR vs BSC P2bR vs BSC	analiza kosztów użyteczności	–	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>Pacjenci z genotypem 1:</p>	efekty zdrowotne –

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
	genotypu	P2a vs BSC P2b vs BSC				<p>P2aR vs BSC ICER: 6 900 £ P2bR vs BSC ICER: 4 700 £</p> <p>Pacjenci z genotypem innym niż 1:</p> <p>P2aR vs BSC ICER: 10 300 £ P2bR vs BSC ICER: 8 300 £</p> <p>Wszystkie genotypy:</p> <p>P2a vs BSC ICER: 3 000 £ P2b vs BSC ICER: 2 300 £</p>	1,5% koszty – 6%
NICE TA75 2004 [146]	Wszystkie genotypy	PR48 vs IR48 PR24 vs PR48 P48 vs I48	analiza kosztów użyteczności	30 lat	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>Genotyp 1</p> <p>PR48 vs IR48 ICER: 4 000 £ – 11 000 £ PR48 vs PR24 ICER: 15 000 £ – 19 000 £ P48 vs I48 ICER: 19 000 £</p>	–
Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012 (AOTMiT) [116]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem ≥F2, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem ≥F2	PR4/PRB24 + PR20 vs PR 48 PR4/PRB44 vs PR 48 PR4/PRB32 + PR12 vs PR 48	analiza kosztów- użyteczności, model Markowa	dożywotni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny	<p>Populacja TN</p> <p>PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 12,81 vs 11,53 Zysk QALY: 1,28 LY: 18,24 vs 17,46 Zysk LY: 0,78 ICER: 44 752 zł ICER: 73 725 zł</p> <p>PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,87 vs 11,53 Zysk QALY: 1,34 LY: 18,29 vs 17,46 Zysk LY: 0,82 ICER: 81 736 zł ICER: 133 201 zł</p> <p>Populacja TE</p> <p>PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 12,42 vs 10,60 Zysk QALY: 1,82 LY: 18,00 vs 16,86 Zysk LY: 1,14 ICER: 39 461 zł</p>	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>ICER: 62 996 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,78 vs 10,60 Zysk QALY: 2,18 LY: 18,23 vs 16,86 Zysk LY: 1,37 ICER: 49 386 zł ICER: 78 714 zł</p> <p>Populacja TN z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem ≥F2</p> <p>PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 11,71 vs 10,15 Zysk QALY: 1,56 LY: 17,41 vs 16,39 Zysk LY: 1,02 ICER: 34 680 zł ICER: 52 946 zł</p> <p>PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 11,93 vs 10,15 Zysk QALY: 1,78 LY: 17,56 vs 16,39 Zysk LY: 1,17 ICER: 58 916 zł ICER: 89 431 zł</p> <p>Populacja TE ze zwłóknieniem ≥F2</p> <p>PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 11,91 vs 9,79 Zysk QALY: 2,12 LY: 17,54 vs 16,11 Zysk LY: 1,43 ICER: 32 018 zł ICER: 47 453 zł</p> <p>PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,34 vs 9,79 Zysk QALY: 2,55 LY: 17,83 vs 16,11 Zysk LY: 1,72 ICER: 40 445 zł ICER: 59 898 zł</p>	

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia 254/2014 (AOTMiT) [147]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem w stopniu ≥ 2 , pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem w stopniu 0 lub 1	BPR vs PR	analiza kosztów-użyteczności, model Markowa	horyzont czasowy: dożywotni okres leczenia przeciwwirusowego – cykl tygodniowy; po zakończeniu terapii przeciwwirusowej – cykl roczny	Polska, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem w stopniu ≥ 2 BPR vs PR QALY: 10,49 vs 8,16 Zysk QALY: 2,33 ICUR: 14 965 zł Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem w stopniu 0 lub 1 BPR vs PR QALY: 13,05 vs 11,80 Zysk QALY: 1,25 ICUR: 52 873 zł	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%
Analiza ekonomiczna do zlecenia 279/2014 (AOTM) [148]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem IL 28 C/T, pacjenci wcześniej nieleczeni ze zwłóknieniem $\geq F2$, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem $\leq F1$	T12PR24/48 vs PR48	analiza kosztów-użyteczności, model Markowa	dożywotni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny, płatnik publiczny + pacjent	Genotyp 1, TN, IL 28 C/T TBV+PR z PR ICER: 52528 (47478) Różnica kosztów: 83986 (75912) Zyskane QALY 1,599 Genotyp 1, TN, $\geq F2$ TBV+PR z PR ICER: 93623 (88590) Różnica kosztów: 92889 (87895) Zyskane QALY 0,992 Genotyp 1, Te, $\leq F1$ TBV+PR z PR ICER: 99801 (94037) Różnica kosztów: 93114 (87737) Zyskane QALY 0,933	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

a) S – sofosbuvir; T – telaprewir; B – boceprewir; P – peginterferon α ; R – rybawiryna; I – interferon; L – ledipaswir, SOC – Standardowa Opieka Specjalistyczna (*Standard Care*), BSC – Najlepsze Leczenie Objawowe (*Best Supportive Care*) 12, 24, 48 – czas trwania terapii (w tygodniach), SMV – simeprewir, L – ledipaswir, TT – terapia trójlekowa BPR lub TPR, NT – brak leczenia