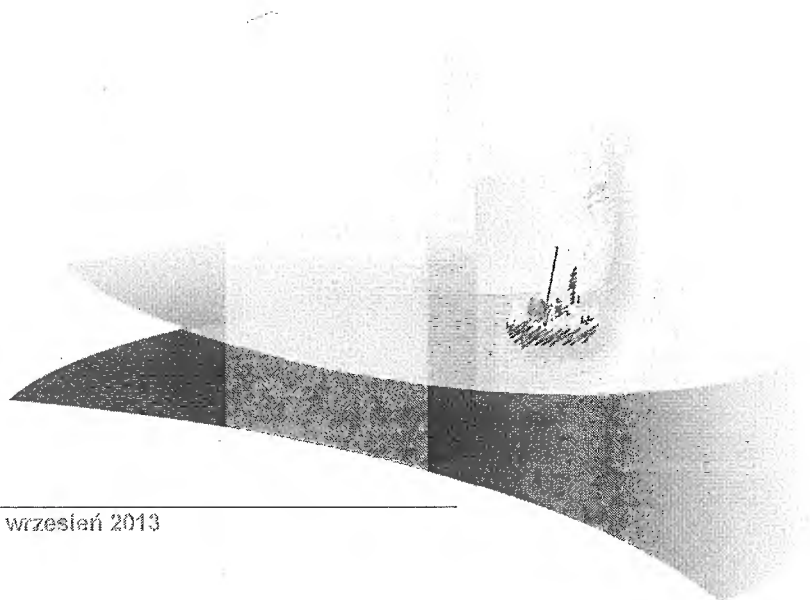




ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 28.02.2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	metodyka, analiza danych, formułowanie tekstu analizy, koordynacja prac
[REDACTED]	metodyka, analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej
[REDACTED]	metodyka, analiza danych, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych
[REDACTED]	pomoc metodyczna

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Problem zdrowotny.....	11
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
2. Metodyka	18
2.1. Technika analityczna.....	18
2.2. Struktura modelu.....	18
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje.....	20
2.5. Perspektywa analizy.....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne.....	21
2.8. Dostosowanie wartości prawdopodobieństw do długości cyklu w modelu.....	27
2.9. Koszty	28
2.10. Dyskontowanie.....	29
2.11. Korekta połowy cyklu.....	30
2.12. Próg opłacalności	30
2.13. Analiza wrażliwości	30
3. Dane źródłowe	35
3.1. Charakterystyka populacji.....	35
3.2. Efektywność interwencji	37
3.3. Lekooporność	46
3.4. Nawroty.....	53
3.5. Powikłania choroby i śmiertelność pacjentów z WZW B.....	56
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	79
3.7. Koszty	82

4. Charakterystyka modelu.....	90
4.1. Założenia	90
4.2. Zasada działania	92
4.3. Opcje modelu.....	97
5. Wyniki.....	99
5.1. Analiza podstawowa.....	99
5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	102
5.3. Analiza wrażliwości	111
6. Walidacja	120
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	120
6.2. Walidacja konwergencji.....	120
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	123
7. Podsumowanie.....	124
8. Wnioski.....	127
9. Ograniczenia	128
10. Dyskusja.....	131
11. Bibliografia	134
12. Spis tabel, wykresów i rysunków	142
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	145
14. Aneks.....	148
14.1. Strategie wyszukiwania oraz charakterystyki badań.....	148
14.2. Parametry modelu.....	167
14.3. Odnalezione analizy ekonomiczne.....	172

INDEKS SKRÓTÓW

ADV	Adefowir (<i>Adefovir</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AN	Analogi nukleozydów/nukleotydów (<i>Nucleoside/Nucleotide Analogues</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Wyrównana 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>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ETV	Entekawir (<i>Entecavir</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBeAg	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBs Antigen</i>)

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HBV DNA	Materiał genetyczny wirusa HBV
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LAM	Lamiwudyna (<i>Lamivudine</i>)
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver Transplant</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
TDF	Tenofowir (<i>Tenofovir</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

STRESZCZENIE

Cele

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności entekawiru (Baraclude®) stosowanego w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ze względu na sposób finansowania technologii uwzględnionych w analizie (w ramach programu lekowego) wyniki są takie same niezależnie od uwzględnionej perspektywy. Z tego względu w dalszej części analizy przedstawiono wyniki bez rozróżnienia, której perspektywy one dotyczą.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, w której oceniono efektywność entekawiru względem pozostałych analogów nukleotydów/nukleozydów finansowanych w Polsce ze środków publicznych: lamiwudyny, adefowiru i tenofowiru. Aktualnie jedynie lamiwudyna stosowana jest w populacji docelowej analizy jako pierwszo-liniowe leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów. Równocześnie jedynie dla lamiwudyny odnaleziono randomizowane badania kliniczne oceniające jej skuteczność względem entekawiru w populacji docelowej analizy. Dla pozostałych interwencji w celu oceny względnej efektywności skorzystano z badań obserwacyjnych, w których porównywano je względem entekawiru. W związku z tym analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Na potrzeby analizy zbudowano dożywotni model Markowa, w którym wyniki generowane są za pomocą mikrosymulacji Monte Carlo. Jako miarę efektywności interwencji uwzględniono zanik HBV DNA, dodatkowo uwzględniono również występowanie lekooporności na stosowane leczenie przeciwwirusowe. W analizie uwzględniono występowanie następujących powikłań przewlekłego WZW B: wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy. Dodatkowo w wyniku powikłań choroby u części pacjentów może dojść do przeszczepu wątroby. Śmiertelność pacjentów uzależniono od występowania powikłań.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie i dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Wyniki przedstawiono w formie inkrementalnych i całkowitych współczynników kosztów-użyteczności. Dodatkowo oszacowano również prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem komparatorów przy uwzględnieniu aktualnej wartości progu opłacalności, wynoszącej 105 801 zł (3 x PKB *per capita*). Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB *per capita* – za rok 2011 – wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 119 751 zł (PKB *per capita* wyniosło 39 917 zł). Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy

uwzględnieniu danych za lata 2008–2010, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Wyniki

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED]

Oszacowana w modelu średnia długość życia w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED]

Wyniki oceny ekonomicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem wynosi [REDACTED]

W przypadku stosowania entekawiru średni koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDACTED] w przypadku lamiwudyny, [REDACTED] w przypadku adefowiru oraz [REDACTED] w przypadku tenofowiru. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru zamiast lamiwudyny wynosi [REDACTED]. W porównaniu entekawiru z adefowirem entekawir jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). [REDACTED]

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że entekawir jest terapią bardziej opłacalną niż lamiwudyna oraz adefowir. Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny dla zdefiniowanego progu opłacalności (105 801 zł) wynosi [REDACTED] natomiast opłacalności entekawiru względem adefowiru wynosi [REDACTED]

Cena progowa

Cena zbytu netto entekawiru przyjęta w analizie wynosi [REDACTED] za opakowanie 1 mg. W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku

stosowania entekawiru zamiast lamiwudyny jest równy założonemu progowi opłacalności (105 801 zł) wynosi [REDACTED]. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem współczynnik ten wynosi odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

Progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której współczynniki uzyskania dodatkowego QALY (CUR), w dożywotnim horyzoncie czasowym, w porównaniu entekawiru z lamiwudyną są równe wynosi [REDACTED]. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem współczynnik ten wynosi odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy ilościowy wpływ na wyniki analizy ma brak uwzględnienia dyskontowania kosztów, prowadzący do uzyskania maksymalnych wartości wyników analizy. Z drugiej strony uwzględnienie maksymalnych wartości prawdopodobieństwa zgonu pacjentów prowadzi do uzyskania minimalnych wartości kosztów terapii pacjentów z WZW B. Wyjątek stanowi porównanie z ADV, w którym najniższe koszty całkowite terapii oszacowano przy założeniu, że przerwanie leczenia występuje każdorazowo przy niewykrywalnym poziomie HBV DNA.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na osiągnięte wyniki QALY mają założenia dotyczące dyskontowania efektów zdrowotnych (brak uwzględnienia dyskontowania) prowadzące do uzyskania maksymalnych wartości wyników analizy.

Stwierdzono, że scenariuszem optymistycznym, w którym uzyskano minimalne wartości CUR, jest scenariusz zakładający jednoczesne dyskontowanie kosztów 5% stopą i brak dyskontowania efektów zdrowotnych. Natomiast scenariusz dotyczący maksymalnego początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby, w którym uzyskano największe wartości CUR dla wszystkich analizowanych interwencji, wybrany został, jako scenariusz pesymistyczny.

Wnioski końcowe

Entekawir w dawce 0,5 mg stosowany u pacjentów z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu „e” jest interwencją opłacalną względem aktualnie stosowanej w tej populacji pacjentów lamiwudyny. W porównaniu z adefowirem, terapia entekawirem jest dominująca, zaś w porównaniu z tenofowirem stosowanie entekawiru w tej populacji pacjentów wiąże się ze zbliżonymi efektami i kosztami. Należy podkreślić, że aktualnie adefowir i tenofowir nie są stosowane w Polsce w analizowanej populacji pacjentów. Dopuszczenie stosowania w pierwszej linii leczenia AN u pacjentów HBeAg(-) poszerzy spektrum terapeutyczne pacjentów, u których aktualnie może być stosowana jedynie lamiwudyna. Dodatkowo należy podkreślić, że stosowanie lamiwudyny w pierwszej linii leczenia AN nie jest postępowaniem zalecanym we wskazaniach rejestracyjnych tego leku – lamiwudyna zalecana jest w przypadku braku dostępu do innych AN.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności entekawiru (Baraclude®) stosowanego w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

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

Populacja

Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi entekawir (Baraclude®) w dawce 0,5 mg/dobę rekomendowanej zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) u pacjentów nieleczonych uprzednio lamiwudyną [1].

Komparatory

- lamiwudyna (Zeffix®, Lamivudine Teva®),
- adefowir (Hepsera®),
- tenofowir (Viread®).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości ICUR do progu opłacalności,

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości CUR dla uwzględnionych w analizie interwencji.

1.2. Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) to choroba zakaźna wywoływana przez wirus HBV. W zależności od czasu trwania infekcji można wyróżnić ostre WZW B, gdy stan zapalny tj. obecność antygenu HBs w surowicy, utrzymuje się do 6 miesięcy oraz przewlekłe WZW B, gdy okres zapalny trwa dłużej niż 6 miesięcy. [2, 3] Ponadto, kryteria rozpoznania przewlekłego WZW B kwalifikującego się do leczenia przeciwwirusowego na ogół obejmują:

- poziom replikacji wirusa HBV DNA większy niż 20 000 IU/mL u pacjentów HBeAg(+) oraz poziom HBV DNA w granicach 2000–20 000 IU/mL u pacjentów HBeAg(-),
- stale lub okresowo podwyższoną aktywności aminotransferaz (ALT i AST),
- potwierdzone biopsją wątroby przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne lub zwłóknienie. [4, 5]

Najważniejszym markerem zakażenia HBV jest poziom wirusowego DNA tzw. HBV DNA. Obecność materiału genetycznego wirusa wykrywana jest średnio w surowicy po 21 dniach od chwili zakażenia. W przypadku przewlekłego WZW B stanowi on bezpośredni czynnik określający poziom replikacji wirusa. Dzięki temu pomiar poziomu HBV DNA uznany został za główny parametr w monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na leczenie, w tym w szczególności leczenia opierającego się na analogach nukleozydów/nukleotydów, których mechanizm działania ukierunkowany jest na zahamowanie procesu replikacji. Dodatkowo HBV DNA stanowi ważny, pod względem klinicznym, czynnik prognostyczny progresji choroby, marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego (HCC) oraz zgonów z powodu choroby wątroby. Wykazano, że pacjenci, u których stwierdza się wysoki ($\geq 20\,000$ IU/ml) poziom tego markera mają 10-krotnie wyższe ryzyko rozwoju HCC niż pacjenci, u których poziom tego markera nie przekracza 2000 IU/ml w chwili rozpoczęcia terapii. Niemniej jednak pacjenci, u których poziom HBV DNA uległ redukcji z poziomu 20 000 IU/mL do 2000 IU/mL, nadal mają wysokie ryzyko rozwoju HCC. Podobną zależność obserwowano pomiędzy wysokim poziomem HBV DNA a rozwojem marskości wątroby i śmiertelnością z powodu choroby wątroby. [6, 7] Interpretując wyniki poziomu HBV DNA należy jednak mieć na uwadze fakt, że nie zawsze jego wysoki poziom świadczy o uszkodzeniu wątroby, jak również jego niski poziom nie świadczy o braku ryzyka progresji choroby. Interpretację wyników poziomu HBV DNA należy zawsze przeprowadzać w kontekście historii naturalnej choroby, a także wyników innych markerów zakażenia. [6, 7]

HBsAg/anty-HBs są najważniejszymi markerami serologicznymi w diagnostyce oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie przewlekłego WZW B. [8, 9] Poziom HBsAg odzwierciedla liczbę cccDNA wirusa, a przeciwciała anty-HBs stopień odpowiedzi immunologicznej pacjenta skierowanej przeciw wirusowi. [10, 11] Zanik HBsAg oraz serokonwersja (obecność przeciwciał anty-HBs) stanowią jeden z najważniejszych celów terapii przewlekłego WZW B, gdyż utożsamiane są z ustąpieniem choroby. [12] Wykazano, że zanik HBsAg i serokonwersja są istotnie skorelowane z wydłużeniem przeżycia oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia HCC. [7] Niemniej jednak ocena tego markera w ramach

randomizowanych badań klinicznych jest utrudniona z uwagi na bardzo rzadki charakter tego punktu końcowego (podczas rocznej terapii ETV <1% w populacji HBeAg(-) i ok. 2% w populacji HBeAg(+)). [13, 14]

HBeAg/anty-HBe to markery serologiczne wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny, który pojawia się w okresie 3–6 tygodni od zakażenia. Obecność HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, wskazującej na ostrą, aktywną infekcję oraz wysoką zakaźność. Eliminacja antygenu HBe i pojawienie się przeciwciał HBe wskazuje na zahamowanie procesu replikacji i stanowi pozytywny czynnik prognostyczny. Niemniej jednak wartość prognostyczna samego zaniku HBeAg z/lub bez serokonwersji HBe jako markera jest ograniczona z uwagi na fakt, że nie zawsze wskazuje on na ustąpienie choroby. U niektórych chorych leczonych, u których decyzje o zakończeniu terapii podjęto na podstawie zaniku HBeAg może dojść do wznowy choroby, podczas której nie zawsze stwierdza się obecność tego antygenu (populacja HBeAg(-)). [7, 15]

Bezpośrednim celem leczenia przewlekłego WZW B jest spowolnienie, zahamowanie lub cofnięcie się zmian zapalnych oraz włóknienia, które prowadzi do marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego, a także przedłużenie i poprawienie jakości życia. [16] Dodatkowo celem terapii u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej, natomiast u osób chorych z marskością niewyrównaną – wydłużenie czasu życia. [16]

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

- supresję HBV DNA (<2000 IU/ml, preferowany PCR niewykrywalny <50 IU/ml),
- normalizację aktywności aminotransferaz,
- zanik HBeAg i serokonwersja do anty-HBe,
- zanik HBsAg i serokonwersja do anty-HBs. [16]

Przewlekłe WZW B może prowadzić do wystąpienia marskości wątroby, niewyrównanej czynności wątroby oraz HCC. Patogeneza rozwoju powikłań związanych z uszkodzeniem wątroby jest procesem złożonym. Czynnikiem rozpoczynającym wspomniany proces jest replikacja wirusowego HBV DNA w komórkach osoby zakażonej, która stanowi podłoże do rozwoju stanu zapalnego. Brak zahamowania tego procesu może skutkować powstawaniem blizn i zwłóknieniem narządu, zakończonym rozwojem marskości wątroby i niewydolnością funkcji wątroby oraz niekontrolowaną regeneracją komórek wątroby, które wykazują potencjał w kierunku HCC. [6] Szacuje się, że ogólne ryzyko wystąpienia poważnych powikłań (marskości/niewydolności wątroby i HCC) u pacjentów z przewlekłym WZW B wynosi około 15–40%. [2]

Leczenie przewlekłego WZW B finansowane jest w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego (ICD-10 B 18.1). [17, 18] Cele programu obejmują: wydłużenie życia chorych, zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw choroby, uzyskanie remisji oraz poprawę jakości życia. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat z przewlekłym WZW B, u których

oznaczenia surowicze potwierdzają utrzymującą się przez dłużej niż 6 miesięcy obecność HBV DNA oraz antygenu HBs i dodatkowo spełnione zostaną dwa spośród trzech poniższych kryteriów:

- poziom wirerii HBV:
 - powyżej 2000 IU/ml dla osób HBeAg(-),
 - powyżej 20 000 IU/ml dla osób HBeAg(+).
- aktywność ALT powyżej górnej granicy przynajmniej w trzech oznaczeniach wykonanych w okresie od 3 do 12 miesięcy.
- obecność histologicznych zmian w wątrobie potwierdzająca diagnozę przewlekłego WZW B (w szczególnych przypadkach uwzględnia się potwierdzenie zwłóknienia nieinwazyjnymi sposobami diagnostycznymi takim jak: badanie elastograficzne, fibroskan, badanie metodą fibrotest). [17, 18]

Pacjenci oczekujący na przeszczep narządu kwalifikowani są do programu niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA oraz aktywności ALT. Niewyrównana marskość wątroby stanowi podstawę do udzielenia pacjentowi świadczenia w trybie pilnym. [17, 18]

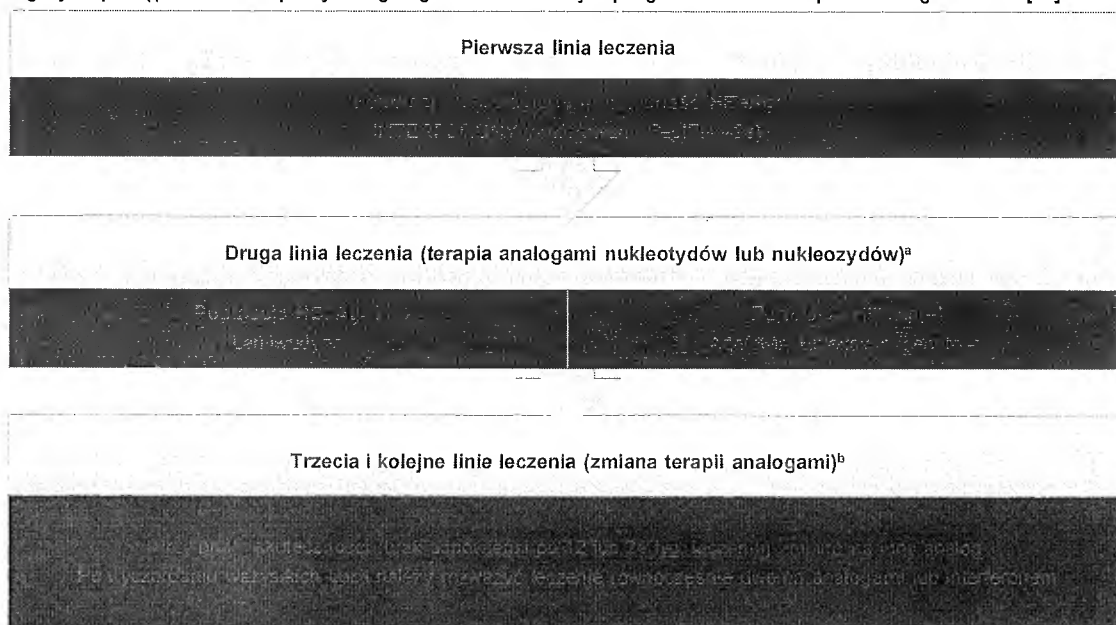
Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapię z wyboru stanowią interferony. Preferowanym preparatem jest PegIFN α -2a, pozostałe interferony podaje się jedynie w szczególnych przypadkach. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do interferonów terapię kolejnego rzutu stanowią analogii nukleotydów/nukleozydów. U pacjentów HBeAg(+) leczenie AN rozpoczyna się od entekawiru, adefowiru lub tenofowiru, natomiast pacjentom HBeAg(-) podawana jest w pierwszej kolejności lamiwudyna, której stosowanie w tym wskazaniu posiada status „off label”¹. Jeżeli u pacjenta HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny, dopiero wówczas możliwe jest zastosowanie jednego z pozostałych AN (entekawir, adefowir lub tenofowir). Maksymalny czas trwania terapii interferonami wynosi 48 tygodni. Pacjenta należy wyłączyć z terapii interferonem, jeżeli po 12 tygodniach leczenia spadek poziomu wirerii HBV DNA był nie większy niż 1 log₁₀ lub jeśli wystąpiła nietolerancja albo nadwrażliwość na lek. [17, 18]

Wyznacznikiem czasu trwania terapii AN jest odpowiedź na leczenie, którą ocenia się po 12 i 24 tygodniach terapii. Jeżeli poziom HBV DNA obniżył się o przynajmniej 1 log₁₀, po 12 tygodniach lub nie jest wykrywalny, to należy kontynuować leczenie. W przeciwnym razie należy zmienić lek na inny dostępny w ramach programu. W przypadku pacjentów HBeAg(-) wcześniej nieleczonych, u których zastosowano lamiwudynę, spadek wirerii HBV DNA ocenia się w 24 tygodniu. Jeśli spadek ten wynosi ≥ 1 log₁₀, dalsza terapia jest wskazana i powinna być kontynuowana do stwierdzenia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu. Stosowany AN należy zmienić również w przypadku uzyskania wyniku lekooporności lub przy braku adherencji pacjenta do leczenia. [17, 18]

Algorytm postępowania z pacjentem zgodnie z zapisami programu przedstawiono na schemacie poniżej.

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

Rysunek 1.
Algorytm postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnym programem leczenia przewlekłego WZW B [17]



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

W razie wyczerpania opcji terapeutycznych i nieosiągnięcia nieoznaczalnej wiremii HBV DNA, należy rozważyć leczenie kombinacyjne dwoma preparatami z grupy AN lub interferonem. Przed rozpoczęciem takiego leczenia należy uzyskać pozytywną opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz akceptację krajowego konsultanta w dziedzinie chorób zakaźnych. [17, 18]

Dalszej terapii można zaprzestać u pacjentów leczonych przynajmniej rok, u których stwierdzono serokonwersję w układzie HBs lub uzyskano dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA w badaniach wykonanych w co najmniej 3-miesięcznym odstępie czasowym. W przypadku pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie narządu, terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych. [17, 18]

1.3. Interwencja oceniana

Entekawir (kod ATC: J05AF10) należy do grupy nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. W dniu 26 czerwca 2006 roku Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie całej Unii Europejskiej) na dopuszczenie entekawiru do obrotu pod nazwą handlową Baraclude®. Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których stwierdzono wyrównaną czynność wątroby, trwale podwyższony poziom ALT, czynną replikację wirusa oraz w obrazie histologicznym czynny stan zapalny i/lub zwłóknienie wątroby. Preparat podawany jest doustnie w dawce 0,5 mg/dobę u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i bez wcześniejszej terapii AN lub w dawce 1 mg/dobę u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i z brakiem odpowiedzi na terapię lamiwudyną

(stwierdzona obecność wirerii lub mutacja warunkująca oporność na lamiwudynę) oraz u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. [1] Szczegółową charakterystykę entekawiru przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [19].

W Polsce entekawir (w dawce 1 mg oraz w dawce 0,5 mg) finansowany jest ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych w części dotyczącej programów lekowych – program leczenia przewlekłego WZW B. Dawka wielkości 0,5 mg stosowana jest raz dziennie u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów, zaś dawka 1 mg stosowana jest raz dziennie u osób uprzednio leczonych analogami nukleotydów/nukleozydów. Aktualnie zatem entekawir w dawce 0,5 mg nie jest stosowany lub jest stosowany u niewielkiego odsetka pacjentów niemogących stosować lamiwudyny (zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów HBeAg(-) pierwszym stosowanym analogiem jest lamiwudyna). [17, 18]

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [20] komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim leki, które mogą zostać zastąpione w praktyce klinicznej przez interwencję ocenianą.

W terapii pierwszej linii praktycznie wszystkie zagraniczne wytyczne rekomendują stosowanie PegIFN α 2a lub IFN α , entekawiru oraz tenofowiru, a niektóre instytucje dopuszczają również adefowir. Nie zalecają natomiast leczenia lamiwudyną i telbivudyną w I linii terapii ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko lekooporności. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów w tym wskazaniu nieco różnią się od wytycznych zagranicznych, gdyż oprócz PegIFN α 2a, tenofowiru i entekawiru, zalecają również telbivudynę. W przypadku niepowodzenia terapii inicjującej stosowana jest monoterapia innym dostępnym preparatem antywirusowym lub terapia skojarzona AN polegająca na dodaniu kolejnego leku z tej grupy w celu zminimalizowania ryzyka związanego z wystąpieniem lekooporności. W Polsce zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów HBeAg(-) leczenie należy rozpocząć od lamiwudyny, a u osób HBeAg(+) leczenie należy rozpocząć od innego AN. [19]

Z uwagi na to, że populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów o statusie HBeAg(-) głównym komparatorem dla entekawiru będzie lamiwudyna – zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B, w Polsce u tych pacjentów leczeniem pierwszego rzutu po niepowodzeniu terapii interferonami jest lamiwudyna. Jednocześnie entekawir należy do analogów nukleotydów/nukleozydów, a zatem potencjalnie może stanowić alternatywę dla innych interwencji antywirusowych hamujących aktywność HBV DNA. Wobec powyższego w analizie jako komparatory uwzględniono dodatkowo pozostałe analogi nukleotydów/nukleozydów finansowane w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW B.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Ze względu na przewlekły charakter choroby, analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ze względu na sposób finansowania terapii (w ramach programu lekowego), nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym w ramach analizy utożsamiono wyniki z perspektywy płatnika z wynikami z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [21], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej entekawiru względem wybranych komparatorów w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny „e”. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje w populacji docelowej (za wyjątkiem porównania entekawiru z lamiwudyną). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej, względną efektywność dla porównania entekawiru z adefowirem i tenofowirem oceniono na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych, w których przeprowadzono analizowane porównania w sposób bezpośredni. Szegółowe uzasadnienie metodyki analizy klinicznej przedstawiono tamże [21].

Wnioskowanie w analizie klinicznej oparte jest w głównej mierze na wynikach dotyczących zastępczych punktów końcowych, ze względu na fakt, że powikłania związane z przebiegiem WZW B występują zwykle w odległym horyzoncie czasowym i z tego względu często nie są raportowane w badaniach klinicznych mających na celu porównanie efektywności leczenia przeciwwirusowego. Również decyzje terapeutyczne dotyczące kontynuacji terapii są oparte na wynikach surogatów. Z tego względu w niniejszej analizie efektywność terapii wyrażona jest za pomocą następujących punktów końcowych: uzyskanie niewykrywalnego poziomu HBV DNA i wykształcenie lekooporności.

Przewlekłe WZW B związane jest z występowaniem długoterminowych powikłań choroby: marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. W celu ujęcia w modelu występowania tych zdarzeń, które mają wpływ zarówno na koszty związane z leczeniem pacjentów, jak i na ich jakość życia, w analizie określono prawdopodobieństwa ich występowania zależnie nie od stosowanego leczenia, a od stanu zdrowia pacjentów (mierzonego za pomocą poziomu wirerii HBV DNA). W ten sposób wpływ stosowanych interwencji na występowanie tych zdarzeń został ujęty w sposób pośredni, poprzez zróżnicowanie prawdopodobieństwa powikłań w zależności od odpowiedzi na leczenie.

WZW B i jego powikłania mają wpływ na jakość życia pacjentów. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [20] przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICER) dla QALY, oraz kosztów-efektywności dla LYG. Zgodnie z rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [22], obliczono również cenę progową, przy której ICER osiąga wartość progu opłacalności oraz cenę progową, przy której uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności dla ETV nie przekracza wartości uzyskanych dla pozostałych interwencji.

Porównania interwencji dokonano za pomocą modelowania statystycznego. W ramach prac analizowano wpływ stosowania poszczególnych interwencji na każdy z analizowanych punktów końcowych. Ze względów obliczeniowych zaimplementowano model wykorzystujący mikrosymulacje Monte Carlo, zalecane w przypadku, gdy kohortowy model Markowa związany jest ze zbyt wieloma ograniczeniami [23].

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 model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwi przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłego WZW B w dożywnym horyzoncie czasowym.

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 zgon.

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), będący podstawą do wniosku 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.

2.2. Struktura modelu

Zaimplementowany model obejmuje dożywny horyzont czasowy. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 3 miesiące. W każdym cyklu postępowano zgodnie z zasadami, które w szczegółowy sposób zostały opisane w rozdziale 4.1. W kolejnych cyklach leczenia postępowanie z pacjentem uzależnione jest bezpośrednio od efektywności interwencji, wykształcenia się lekooporności oraz wystąpienia powikłań.

Według zapisów programu lekowego [17, 18] leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok po stwierdzeniu:

- serokonwersji w układzie „s”,
- dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach 3 miesięcy.

Z uwagi na brak odpowiednich danych z badań klinicznych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia serokonwersji w układzie „s”, odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zanik HBV DNA.

W modelu wyodrębniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- wirusowe zapalenie wątroby,
- wyrównana marskość wątroby,
- niewyrównana marskość wątroby,
- rak wątrobowokomórkowy,
- przeszczep wątroby,
- stan po przeszczepie wątroby,
- remisja,
- zgon.

We wszystkich stanach (za wyjątkiem remisji, braku leczenia oraz zgonu) stosowane jest u pacjentów leczenie przeciwwirusowe analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi. W analizie rozważono trzy linie terapii analogami:

- w pierwszej linii leczenia stosowane są porównywane interwencje, ich efektywność określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej,
- w drugiej linii leczenia nie jest rozróżniany rodzaj stosowanego analogu; efektywność interwencji oszacowano jako średnie wartości efektywności dla wszystkich analogów, dla których odnaleziono badania przeprowadzone w populacji *non-naive*,
- w trzeciej linii leczenia założono stosowanie kombinacji dwóch analogów nukleotydów/nukleozydów jako ostatniej przewidzianej w programie opcji terapeutycznej.

Przerwanie terapii następuje w wyniku stwierdzenia braku/utruty odpowiedzi na leczenie lub w wyniku wykształcenia lekooporności. U pacjentów z powikłaniami WZW B terapia ostatniej linii kontynuowana jest niezależnie od odpowiedzi na leczenie/lekooporności.

W przypadku uzyskania remisji choroby, u pacjenta nie jest stosowane żadne leczenie. Pacjent może wrócić do stosowania leku, za pomocą którego wywołano remisję choroby, jeśli zdiagnozowany zostanie u niego nawrót choroby. W przypadku przerwania terapii w modelu nie jest stosowana żadna terapia przeciwwirusowa.

Wartości prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń modelowane są zgodnie z danymi uzyskanymi na podstawie wyników badań, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz danych medycznych. Źródła danych dotyczących efektywności leków oraz historii naturalnej choroby zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.

Szczegółowy opis i schemat modelu wykorzystanego w analizie przedstawiono w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

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

Istotnym, z punktu widzenia przeprowadzanych obliczeń, parametrem opisującym charakterystykę początkową pacjentów, jest początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby. Dane dotyczące tego parametru oszacowano na podstawie odnalezionych badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby zidentyfikowanych w ramach przeszukania dotyczącego prawdopodobieństwa występowania powikłań i śmiertelności (szczegółowy opis przeszukania przedstawiono w rozdziale 14.1.4). Zastosowane dane przedstawiono w rozdziale 3.1.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię przewlekłego WZW B entekawirem w dawce 0,5 mg z innymi analogami nukleotydów/nukleozydów finansowanymi w Polsce ze środków publicznych: lamiwudyną, adefowirem oraz tenofowirem. W tabeli poniżej (Tabela 1) zestawiono wielkość dawki dobowej poszczególnych leków uwzględnionych w analizie. Sposób dawkowania leków porównywanych opcji terapeutycznych opracowano na podstawie danych ze wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków [1, 24–26].

Tabela 1.
Dawki dobowe - analogi nukleotydo/nukleozydowe

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

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania interwencji porównywanych w analizie (program lekowy), wyniki są takie same niezależnie od

uwzględnionej perspektywy. Z tego względu w dalszej części analizy przedstawiono wyniki bez rozróżnienia, której perspektywy one dotyczą.

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

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [20].

2.6. Horyzont czasowy analizy

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Przewlekłe WZW B jest jednostką chorobową, w której następuje powolny rozwój. Powikłania występujące w WZW B mogą wystąpić po kilku latach od momentu zdiagnozowania choroby. Z uwagi na powyższe czynniki dożywotni horyzont czasowy uznano za najbardziej uzasadniony (w celach obliczeniowych przyjęto horyzont czasowy równy 60 lat, co w praktyce obejmuje okres do zgonu pacjentów).

W modelu przyjęto 3-miesięczną długość cyklu, jako najlepiej odzwierciedlającą możliwości zmiany stanu zdrowia pacjentów, przy jednoczesnym uwzględnieniu zapisów dotyczących czasu sprawdzania odpowiedzi na leczenie i w konsekwencji czasu podejmowania decyzji terapeutycznych. Przyjęcie krótszego cyklu powodowałoby znaczne skomplikowanie modelu pod względem obliczeniowym bez jednoczesnej wartości dodanej – decyzje terapeutyczne nie są podejmowane w okresach krótszych niż 3-miesięczne. Przyjęcie dłuższego cyklu mogłoby spowodować istotne zaburzenia relacji kosztowych i klinicznych ze względu na zmniejszenie częstości monitorowania terapii i ewentualnych zmian w sposobie jej prowadzenia.

2.7. Efekty zdrowotne

Dane dotyczące efektów zdrowotnych uwzględnione w analizie obejmują wyniki dotyczące efektywności interwencji uwzględnionych w analizie oraz wartości prawdopodobieństw występowania powikłań przewlekłego WZW B.

Poniżej przedstawiono źródła danych dla poszczególnych kategorii efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie.

2.7.1. Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie

W celu oszacowania efektywności interwencji, poszukiwano danych dotyczących zmiany poziomu HBV DNA, zaniku HBV DNA oraz serokonwersji w układzie HBs. Wymienione punkty końcowe są wymienione w programie leczenia przewlekłego WZW B jako wyniki zdrowotne definiujące sposób postępowania z pacjentem:

- odpowiedź na leczenie definiowana jest w programie jako obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach,
- dwukrotnie ujemny wynik HBV DNA w trzymiesięcznych odstępach czasu u osób leczonych przynajmniej rok pozwala na zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych przynajmniej rok,
- serokonwersja w układzie HBs u pacjentów leczonych przynajmniej rok pozwala na zakończenie terapii w programie. [17, 18]

W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ w żadnym punkcie czasowym. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące lekooporności – u pacjentów, u których wystąpiła lekooporność na stosowane leczenie, jest ono przerywane, a u pacjenta wdrażana jest terapia kolejnej linii.

Nie odnaleziono danych dotyczących występowania serokonwersji w układzie HBs dla porównania entekawiru z lamiwudyną. W odnalezionych badaniach dotyczących porównania ETV z ADV oraz ETV z TDF po 48 tygodniach terapii u żadnego pacjenta nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBs. Poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych badań w tym zakresie.

Tabela 2.
Wyniki analizy klinicznej w zakresie wystąpienia serokonwersji w układzie HBs [21]

Badanie	Porównanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]
Ha 2011 [27]	ETV vs ADV	208	0/107 (0)	0/82 (0)	ND
Mete 2012 [28]	ETV vs TDF	104 vs 76	0/93 (0)	0/78 (0)	ND

OI – okres interwencji,
nb/Nb – stosunek liczby pacjentów z odpowiedzią w grupie badanej do całkowitej liczby pacjentów w grupie badanej,
nk/Nk – stosunek liczby pacjentów z odpowiedzią w grupie kontrolnej do całkowitej liczby pacjentów w grupie kontrolnej.

Dla porównania ETV vs LAM raportowano dane odnośnie zaniku HBsAg (co jest jednym z elementów serokonwersji w układzie HBs). Poniżej przedstawiono wyniki dla zaniku HBsAg dla porównania ETV vs LAM.

Tabela 3.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do zaniku HBsAg [21]

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]
ETV-023 [14, 29, 30]	48	0/33 (0)	0/40 (0)	ND
ETV-027 [31, 32]	48	1/325 (<1)	1/313 (<1)	0,96 [0,06; 15,33]
Metaanaliza	48	1/358 (<1)	1/353 (<1)	1,04 [0,11; 9,87]

OI – okres interwencji,
nb/Nb – stosunek liczby pacjentów z odpowiedzią w grupie badanej do całkowitej liczby pacjentów w grupie badanej,
nk/Nk – stosunek liczby pacjentów z odpowiedzią w grupie kontrolnej do całkowitej liczby pacjentów w grupie kontrolnej.

Ze względu na fakt, iż w przypadku stosowania LAM u 1 pacjenta spośród 353 nastąpił zanik HBsAg, można przypuszczać, że prawdopodobieństwo wystąpienia serokonwersji w układzie HBs jest znikome. W analizie założono, że serokonwersja u pacjentów z LAM nie występuje, tak samo jak ma to miejsce w przypadku pozostałych AN. W konsekwencji do oceny efektywności leczenia zastosowano dane dotyczące zaniku HBV DNA.

Pierwsza linia leczenia AN

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie pierwszej linii analogami nukleotydów/nukleozydów uzyskano na podstawie badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej [21]. W przeprowadzonej analizie klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące entekawir z lamiwudyną w populacji docelowej. Dodatkowo randomizowane badania kliniczne w populacji docelowej odnaleziono dla porównania tenofowiru z adefowirem, lamiwudyny z placebo oraz adefowiru z placebo. Na podstawie odnalezionych publikacji nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego entekawiru z pozostałymi interwencjami (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w analizie klinicznej). Z tego względu w ramach analizy klinicznej przeprowadzono doszukanie badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących entekawir z uwzględnionymi w analizie komparatorami.

W ramach analizy ekonomicznej efektywność entekawiru oszacowano na podstawie wyników badań randomizowanych porównujących entekawir z lamiwudyną oraz obserwacyjnych porównujących entekawir z adefowirem lub tenofowirem. Efektywność względną pozostałych AN również oszacowano na podstawie wyników tych badań.

Opis badań włączonych do analizy przedstawiono w analizie klinicznej [21]. Szczegółowy opis danych dotyczących efektywności interwencji w pierwszej linii leczenia AN oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.2.2.

Druga linia leczenia AN

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie w drugiej linii terapii analogami nukleotydów/nukleozydów oszacowano na podstawie randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [21]. W analizie tej przeprowadzono porównanie efektywności analogów

nukleotydów/nukleozydów u pacjentów stosujących ten rodzaj leczenia po raz pierwszy z ich efektywnością u pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej ten rodzaj leczenia. Odnalezione badania kliniczne dla drugiej linii leczenia uwzględniały jedynie terapię stosowaną u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu/wystąpieniu lekooporności na lamiwudynę. W związku z tym do oceny efektywności drugiej linii terapii wyznaczono średnią wartość efektywności ze wszystkich odnalezionych badań przeprowadzonych w populacji docelowej analizy.

Opis badań włączonych do analizy przedstawiono w analizie klinicznej [21]. Szczegółowy opis danych dotyczących efektywności interwencji w drugiej linii leczenia AN oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.2.3.

Trzecia linia leczenia AN

W analizie ekonomicznej założono, że trzecia linia terapii AN jest ostatnią linią stosowaną u pacjentów. W związku z tym założono, że stosowana jest w tym przypadku terapia skojarzona dwoma analogami nukleotydów/nukleozydów. W ramach prac nad analizą kliniczną [21] wyodrębniono randomizowane badania kliniczne, w których oceniano efektywność terapii skojarzonej dwoma analogami nukleotydów/nukleozydów z monoterapią analogiem nukleotydów/nukleozydów. Odnalezione badania uwzględniały w większości terapię adefowirem skojarzonym z lamiwudyną (za wyjątkiem jednego badania, w którym oceniano efektywność terapii skojarzonej ADV + ETV). W związku z tym do oceny efektywności trzeciej linii leczenia obliczono średnie wartości efektywności dla terapii skojarzonej ADV + LAM.

Opis badań uwzględnionych w ocenie efektywności trzeciej linii znajduje się w aneksie (rozdz. 14.1.2). Szczegółowy opis danych dotyczących efektywności interwencji w trzeciej linii leczenia AN oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.2.4.

2.7.2. Dane dotyczące lekooporności

Pierwsza linia leczenia AN

Dane dotyczące lekooporności w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów oszacowano na podstawie wyników badań zebranych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [21]. Szczegółowy opis danych oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.3.2.

Druga linia leczenia AN

Dane dotyczące lekooporności w drugiej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów oszacowano na podstawie wyników badań włączonych w analizie klinicznej do oceny efektywności drugiej linii terapii analogami. Dla lekooporności w drugiej linii terapii AN uwzględniono uśrednione

wartości z odnalezionych danych. Szczegółowy opis danych oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.3.3.

Trzecia linia AN

Dane dotyczące lekooporności w trzeciej linii leczenia AN uzyskano na podstawie wyników badań włączonych w analizie klinicznej do oceny efektywności trzeciej linii terapii analogami nukleotydów/nukleozydów. Szczegółowy opis sposobu przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.3.4.

2.7.3. Dane dotyczące bezpieczeństwa

W analizie nie uwzględniono danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych. W przeprowadzonej analizie klinicznej [21] wykazano, że analogi nukleotydów/nukleozydów charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. W odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich punktów końcowych dotyczących działań niepożądanych ogółem we wszystkich analizowanych w analizie klinicznej porównaniach (ETV vs LAM, TDF vs ADV, ADV vs placebo, LAM vs placebo).

Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia niepożądanego wykazała, że w porównaniu z placebo stosowanie LAM nie prowadziło do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka żadnego z ocenianych w publikacjach działań niepożądanych. ADV w porównaniu z placebo prowadził natomiast do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka bólu brzucha (RR = 2,98 [0,91; 9,71]; NNH_{48tyg.} = 10 [5; 69]), jednocześnie redukował ryzyko poważnych nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych w odniesieniu do ALT (RR = 0,42 [0,20; 0,88]; NNT_{48tyg.} = 9 [5; 109]; RR = 0,14 [0,03; 0,66]; NNT_{48tyg.} = 11 [6; 65], odpowiednio dla stopnia 3. i 4.) i AST (RR = 0,05 [0,00; 0,81]; NNT_{48tyg.} = 13 [7; 97]). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AN i placebo.

Bezpośrednie porównanie ETV względem LAM wykazało, że stosowanie ETV przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia biegunki (2,02 [1,13; 3,62] NNH_{52-56tyg.} = 35 [19; 184]), podwyższonego poziomu bilirubiny (RR = 1,86 [1,42; 2,45]; NNH_{56tyg.} = 6 [4; 10]) oraz podwyższonego poziomu amylazy we krwi sklasyfikowanej jako AE związane z leczeniem (RR = 2,70 [0,98; 7,40]; NNH_{56tyg.} = 36 [18; 97]). W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych różnice pomiędzy ETV i LAM nie były istotne statystycznie.

Stosowanie TDF zamiast ADV prowadziło natomiast do znamiennego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia nudności (RR = 3,36 [1,45; 7,81]; NNH_{48tyg.} = 15 [9; 32]) oraz skoków ALT w stopniu 3. (RR = 3,28 [0,75; 14,41]; NNH_{48tyg.} = 47 [23; 2258]).

Wszystkie wymienione działania niepożądane, dla których wykazano istotne statystycznie różnice (nudności, biegunka, podwyższony poziom ALT, skoki ALT, podwyższony poziom AST, podwyższony

poziom bilirubiny, ból brzucha, podwyższony poziom amylazy we krwi) nie generują istotnych kosztów dla płatnika publicznego ani pacjentów, jak również najprawdopodobniej nie prowadzą do istotnej zmiany w jakości życia pacjentów w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ich uwzględnienie nie zmieni jakości wniosków płynących z przeprowadzonej analizy. Ze względu na pomijalny charakter, wymienione różnice nie zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

2.7.4. Dane dotyczące nawrotów choroby

Dane dotyczące występowania nawrotów choroby po uzyskaniu remisji zebrano na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline przez PubMed. Szczegółowy opis źródeł danych oraz sposób wyliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby przedstawiono w rozdziale 3.3.

2.7.5. Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby (prawdopodobieństwa powikłań)

W analizie ekonomicznej uwzględniono występowanie następujących zdarzeń:

- wyrównana marskość wątroby,
- niewyrównana marskość wątroby,
- rak wątrobowokomórkowy,
- przeszczep wątroby,
- zgon.

Na podstawie danych pochodzących z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania bazy Medline przez Pubmed oszacowano prawdopodobieństwa wystąpienia wyżej wymienionych powikłań w danym cyklu modelu wynoszącym 3 miesiące. Szczegółowy opis badań oraz przyjęte prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań zamieszczono w rozdziale 3.5.

2.7.6. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie przeprowadzonego systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej dotyczących jakości życia pacjentów z WZW B. W obliczeniach analizy skorzystano z wyników dwóch badań: Levy 2008 [33] oraz Woo 2012 [34]. Szczegółowy opis źródeł danych o użyteczności stanów zdrowia pacjentów przedstawiono w rozdziale 3.6. Opis sposobu przeszukania danych przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.1.2).

2.7.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono źródła danych uwzględnionych w analizie (Tabela 4).

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie

Rodzaj danych	Źródło
Odpowiedź na leczenie – pierwsza linia	Analiza kliniczna [21], Buti 2012 [35], Chen 2011 [36], Dogan 2011 [37], ETV-023 [14, 29, 30], ETV-027 [31, 32], Guzelbulut 2012 [38], Ha 2011 [27], Hou 2012 [39], Lampertico 2012 [40], Lee 2011 [41], Mete 2012 [28], Ono 2012 [42], Papatheodoridis 2011 [43], Papatheodoridis 2012 [44], Ridruejo 2011 [45], Wong 2012 [46], Yuen 2011 [47], Zoutendijk 2011 [48]
Odpowiedź na leczenie – druga linia	Analiza kliniczna [21], Ahn 2011 [49], ETV-014 [50], ETV-026 [51], Ha 2012 [52], Ryu 2010 [53], Vassiliadis 2009 [54]
Odpowiedź na leczenie – trzecia linia	Analiza kliniczna [21], Akyildiz 2007 [55], Ha 2012 [52], Ijaz 2008 [56], Peters 2004 [57], Parrillo 2004 [58], Rapti 2007 [59], Ryu 2010 [53], Sung 2008 [60], Vassiliadis 2009 [54]
Lekooporność – pierwsza linia	Analiza kliniczna [21], An 2012 [61], ADV-437 [62–64], ADV-438 [65–69] ETV-022 [13, 70, 71], ETV-027 [31, 32], ETV-047 [72][72, 73], Chan 2007 [74], Tassopoulos 1999 [75], Yao 2009 [76], , He 2012 [77], TDF-102/TDF-103 [78–83]
Lekooporność – druga linia	Ha 2012 [52], Rapti 2007 [59], ETV-026 [51], Vassiliadis 2009 [54]
Lekooporność – trzecia linia	Ha 2012 [52], Rapti 2007 [59], Ryu 2010 [53], Vassiliadis 2009 [54]
Występowanie nawrotów	Cho 2012 [84], Ha 2011 [85], Liang 2011 [86], Liu 2011 [87]
Użyteczności stanów zdrowia	Levy 2008 [33], Woo 2012 [34]
Występowanie wyrównanej marskości wątroby (CC)	Iloeje 2006 [88]
Występowanie niewyrównanej marskości wątroby (DC)	Fattovich 2002 [89], Chen 2007 [90]
Występowanie raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Chen 2006a [91], Fattovich 2002 [89], Chen 2007 [90], Papatheodoridis 2001 [92]
Występowanie przeszczepu wątroby (LT)	Dakin 2010 [93], GUS [94], PolTransplant [95]
Zgon WZW B	Iloeje 2007 [96]
Zgon z powodu CC	Iloeje 2007 [96], Tong 2006 [97]
Zgon z powodu DC	Fattovich 2002 [89], De Jongh 1992 [98]
Zgon z powodu HCC	Yang 2003 [99], Bolondi 2001 [100]
Zgon po LT	Eurotransplant [101], PolTransplant [95]

2.8. Dostosowanie wartości prawdopodobieństw do długości cyklu w modelu

Wartości raportowane w badaniach dotyczących częstości występowania powikłań, śmiertelności i nawrotów choroby przedstawiane były w formie prawdopodobieństwa rocznego, liczby przypadków w czasie trwania badania lub krzywych przeżycia. Do obliczeń modelu niezbędne było oszacowanie kwartalnego prawdopodobieństwa występowania zdarzeń. W tym celu zastosowano metodykę opisaną poniżej.

Liczba przypadków

Przez podzielenie liczby przypadków wystąpienia zdarzenia w badaniu przez liczbę pacjentokwartałów w badaniu, wyznaczono liczbę przypadków na pacjenta na kwartał, a zatem kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia. Liczbę pacjentokwartałów stosowano bezpośrednio z badania, jeśli była raportowana w badaniu (w przypadku raportowania pacjentolat, ich liczbę przemnożono przez cztery), lub obliczano na podstawie liczby pacjentów oraz średniego czasu obserwacji w badaniu.

Krzywe przeżycia

W przypadku badań raportujących krzywe przeżycia, sczytywano wartość prawdopodobieństwa w ostatnim raportowanym punkcie obserwacji. Wartość taka oznacza skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w czasie równym okresowi obserwacji. W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa kwartalnego skorzystano z przekształcenia opisanego w dalszej części rozdziału.

Prawdopodobieństwo kwartalne

W celu wyznaczenia wartości prawdopodobieństwa kwartalnego z wartości prawdopodobieństwa dotyczącej innego odcinka czasu (uzyskanego z krzywej przeżycia lub podanego bezpośrednio w badaniu prawdopodobieństwa rocznego), skorzystano z przekształcenia zaprezentowanego poniżej:

$$p_k = 1 - e^{\frac{\ln(1-p_t)}{t}}$$

gdzie p_k oznacza prawdopodobieństwo kwartalne, t czas wyrażony w kwartałach, zaś p_t prawdopodobieństwo skumulowane po czasie t .

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty terapii porównywanymi preparatami oraz leczenia powikłań związanych z przewlekłym WZW B. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego i wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTM [20] wszystkie kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyceńskie oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej.

Ostatecznie, w ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby),

- koszty monitorowania terapii,
- koszty hospitalizacji.

Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie kosztów hospitalizacji u pacjentów w programie leczenia WZW B, finalnie kosztów tych nie uwzględniono w obliczeniach analizy. Ze względu na brak rozróżnienia w zależności od stosowanych interwencji, powyższa kategoria kosztowa należy do kosztów wspólnych, niemających wpływu na wyniki inkrementalne. Szczegółowa analiza danych w zakresie hospitalizacji została opisana w rozdziale 3.7.5.

Ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji (patrz rozdz. 2.7.3) w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Uznano, że koszty leczenia działań niepożądanych należą do kategorii kosztów wspólnych i jako takie nie mają wpływu na wynik analizy.

Poniżej w tabeli zestawiono źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej (Tabela 5).

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych uwzględnionych w analizie

Parametr	Charakterystyka źródła	Referencje
Cena ETV	Zamawiający	x
Koszty LAM, ADV i TDF	Wykaz leków refundowanych	[17, 18]
Koszty monitorowania	Odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ	[102–104]
Koszty leczenia powikłań	Kaczor 2012, Orlewska 2003	[105, 106]

2.10. 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 [22].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [20], w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. 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. Wobec tak wybranej długości cyklu, w analizie uwzględniono korektę połowy cyklu z celu zniwelowania zaburzeń wyników związanych z dyskretyzacją czasu występowania zdarzeń.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. 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 105 801 zł. [107] Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB per capita – za rok 2011 – wskazują iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 119 751 zł (PKB per capita wyniosło 39 917 zł [108]). Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2008-2010, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. 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-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji, w każdej z nich losowano wyniki dla 10 000 pacjentów. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). 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 (105 801 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, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów służących ocenie efektywności entekawiru, terapii drugiego rzutu i terapii skojarzonej AN, prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności oraz prawdopodobieństw dotyczących występowania powikłań i zgonu przyjęto rozkład beta; rozkład ten najlepiej prezentuje niepewność dla parametrów prawdopodobieństw, gdzie dane są dwupunktowe [23],
- dla współczynników ryzyka względnego (RR) przyjęto rozkład log-normalny; rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa ryzyko względne definiowane jako iloraz ryzyka wystąpienia zdarzenia w grupie badanej do ryzyka wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej [23],
- dla wartości użyteczności przyjęto rozkład beta (przyjmujący wartości na odcinku 0-1), zalecany do modelowania wartości użyteczności w przypadku, gdy odbiegają one od wartości bliskich zeru [23].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących (scenariusz podstawowy oznaczono numerem 0) parametrów modelu, które nie zostały oszacowane z wystarczającą pewnością lub które wydają się mieć znaczny wpływ na uzyskane wyniki analizy:

- początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 1a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 1b);
- efektywności interwencji bazowej (entekawiru) w kolejnych punktach czasowych:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 2a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 2b);
- efektywność komparatora w kolejnych punktach czasowych:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 3a):
 - w porównaniu z lamiwudyną przyjęto minimalną efektywność względną lamiwudyny (względem entekawiru) w szóstym i dwunastym miesiącu na podstawie dolnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy,
 - w porównaniu z adefowirem przyjęto efektywność adefowiru względem entekawiru w każdym punkcie czasowym zgodnie z wynikami otrzymanymi z metaanalizy (niezależnie od istotności statystycznej otrzymanych różnic),
 - w porównaniu z tenofowirem przyjęto minimalną efektywność względną tenofowiru (względem entekawiru) na podstawie dolnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy;
 - wartość maksymalna (scenariusz 3b):
 - w porównaniu z lamiwudyną przyjęto maksymalną efektywność względną lamiwudyny (względem entekawiru) w szóstym i dwunastym miesiącu na podstawie górnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy,
 - w porównaniu z adefowirem przyjęto w dwunastym miesiącu maksymalną efektywność adefowiru względem entekawiru na podstawie analizowanych badań z badań,
 - w porównaniu z tenofowirem przyjęto maksymalną efektywność względną tenofowiru (względem entekawiru) na podstawie górnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy;
- wystąpienie lekooporności na entekawir:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 4a),

- wartość maksymalna (scenariusz 4b);
- wystąpienie lekooporności na komparator:
 - wartość z populacji HBeAg(-) (scenariusz 0),
 - wartość z populacji łącznej, bez względu na status HBeAg (scenariusz 5);
- skuteczność (efektywność i lekooporność) II linii leczenia AN:
 - wartość z populacji HBeAg(-) (scenariusz 0),
 - wartość z populacji łącznej, bez względu na status HBeAg (scenariusz 6);
- skuteczność (efektywność i lekooporność) II linii leczenia AN:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość maksymalna (scenariusz 7);
- określenie momentu przerywania leczenia związanego z brakiem odpowiedzi/lekoopornością:
 - przerywanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA przy poprzednim oznaczeniu lub w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie (scenariusz 0)
 - przerywanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 8a),
 - przerywanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności, niezależnie od poziomu HBV DNA (scenariusz 8b).
- prawdopodobieństwa występowania nawrotów choroby:
 - wartość średnia ze wszystkich badań (scenariusz 0),
 - wartość średnia z wybranych badań (scenariusz 9);
- prawdopodobieństwa występowania powikłań i zgonu:
 - prawdopodobieństwa związane ze stanem CC:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość maksymalna (scenariusz 10);
 - prawdopodobieństwa związane ze stanem DC:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość maksymalna (scenariusz 11);
 - prawdopodobieństwa związane ze stanem HCC:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 12a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 12b);
 - prawdopodobieństwo zgonu:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 13a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 13b);
- wartości użyteczności stanów zdrowia:
 - na podstawie wyników publikacji Levy 2008 (scenariusz 0),
 - na podstawie wyników publikacji Woo 2012 (scenariusz 14),
- koszty jednostkowe leków zależne od wartości marży hurtowej:

- wartość marży hurtowej na poziomie 6% (scenariusz 0),
- wartość marży hurtowej na poziomie 5% (scenariusz 15),
- średni koszt dziennej dawki AN stosowanych w II linii leczenia:
 - wartość średnia bez uwzględnienia lamiwudyny (scenariusz 0),
 - wartość średnia z uwzględnieniem lamiwudyny (scenariusz 16);
- kosztów leczenia powikłań przewlekłego WZW B:
 - wartości na podstawie wyników publikacji Kaczor 2012 (scenariusz 0),
 - maksymalne koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby na podstawie Kaczor 2012 (scenariusz 17a),
 - koszty powikłań oszacowane na podstawie wyników publikacji Orlewska 2003 (scenariusz 17b),
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych:
 - 3,5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 0),
 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 18a),
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 18b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 18c).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 3.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Cechy charakteryzujące populację chorych na przewlekłe WZW B mające wpływ na wyniki analizy (wiek, płeć) odpowiadają próbom badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie. Wszystkie uwzględnione parametry wyznaczono dla przeciętnego pacjenta z populacji docelowej analizy. Ze względu na konstrukcję modelu, nie było konieczne wyznaczenie wartości parametrów określających charakterystykę populacji w tym zakresie. Jedynym parametrem tego typu mającym wpływ na wyniki analizy był początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby. Poniżej przedstawiono opis danych oraz zastosowanych w obliczeniach wartości.

Odsetek pacjentów z marskością wątroby

Odsetek pacjentów z marskością wątroby rozpoczynający leczenie analogami nukleotydów/nukleozydów uzyskano z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby odnalezionych w trakcie prac nad analizą. Przeprowadzono również dodatkowe przeszukanie dla warunków polskich, nie odnaleziono jednak żadnego źródła informacji na ten temat (szczegółowy opis procesu przeszukania przedstawiono w rozdz. 14.1.4). Badania zostały przeszukane pod kątem odsetka osób z marskością wątroby niezależnie przez dwóch analityków i włączane do obliczeń na podstawie następujących kryteriów:

- badanie przeprowadzone na osobach z przewlekłym WZW B,
- brak w badaniu zdefiniowanych kryteriów włączenia do analizy, które mogłyby wpływać na wielkość odsetka pacjentów z marskością wątroby.

Wśród odnalezionych badań [91, 97, 109–117] dwa (Di Marco 2004 [111], Gaia 2004 [113]) przeprowadzone zostały wśród osób z HBeAg(-), przy czym istnieją przesłanki wskazujące, że populacje pacjentów uwzględnione w tych badaniach mogą się częściowo pokrywać. W związku z tym w analizie uwzględniono dane ze wszystkich zakwalifikowanych badań, niezależnie od początkowego statusu HBeAg. W ten sposób uwzględniono najszersze dostępne spektrum informacji.

W analizie nie uwzględniono danych z badania Chan 2008 [110], ponieważ jednym z kryteriów włączenia do badania była marskość wątroby w stopniu A lub B wg skali Childa-Pugha. Następnie osoby te poddano badaniu ultrasonograficznemu które potwierdziło marskość wątroby u ok. 37% pacjentów. Informacja o powyższym kryterium włączenia do badania znajduje się jedynie we wcześniejszej publikacji opisującej to samo badanie (Mok 2005 [118]).

Badania włączone do analizy charakteryzują się dużą rozbieżnością w raportowanych odsetkach osób z marskością wątroby (od 0,73% do 46,19%) i brakiem jednego punktu skupienia, na podstawie

którego możliwe byłoby odrzucenie wartości odstających. W związku z powyższym w analizie wykorzystano średnią ważoną liczebnością osób badanych, z wykluczeniem dwóch wartości skrajnych (najmniejszą i największą). Poniżej (Tabela 6) przedstawiono zestawienie odnalezionych danych dotyczących odsetka pacjentów z początkową marskością wątroby wraz z wartościami przyjętymi w obliczeniach analizy. Do analizy wrażliwości zastosowano minimalny i maksymalny odsetek spośród danych uwzględnionych przy wyznaczaniu wartości średniej.

Tabela 6.
Początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby

Badanie	Liczba osób w badaniu	Odsetek osób z marskością
Chan 2004 [109]	426	11,50%
Chen 2006 [91]	3 653	1,89%
Di Marco 2004 [111]	656	46,19% ^a
Fattovich 2007 [112]	70	11,43%
Gaia 2004 [113]	94	23,40%
Sherman 1995 [114]	1 069	4,00%
Tong 2006 [97]	400	34,75%
Weissberg 1984 [115]	379	34,30%
Xu 2003 [116]	280	12,14%
Yu 1997 [117]	1 506	0,73% ^a
Średnia (SE) [n=6 371] – analiza podstawowa		7,75% (0,33%)
Minimum (scenariusz 1a)		1,89%
Maksimum (scenariusz 1b)		34,75%

a) wartość nie uwzględniona w obliczeniach jako wartość skrajna

Uwzględnione w analizie dane dotyczące początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby są uzasadnione faktem, że marskość wątroby rozwija się w ciągu 5 lat u 8%–20% pacjentów z przewlekłym WZW B [2]. Ogólnie u około 15%–40% pacjentów w przebiegu przewlekłego WZW B dochodzi do rozwinięcia powikłań wątrobowych, w tym marskości wątroby [97]. Również dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia marskości wątroby (patrz rozdz. 3.5.1) wskazują, że w przeciągu 20 lat u niecałych 20% pacjentów rozwinię się marskość wątroby. Wskazuje to, że początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby powinien przyjmować niższe od cytowanych wartości obejmujących długi okres obserwacji/horyzont czasowy. Finalnie do potwierdzenia wartości początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby zastosować można również dane dotyczące odsetka pacjentów z marskością wątroby z przewlekłym WZW C – zgodnie z polskimi danymi, około 7% pacjentów z przewlekłym WZW C, u których zdiagnozowano zwłóknienie wątroby, stanowią pacjenci z marskością wątroby [119].

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Wprowadzenie

Leczenie pacjentów w skonstruowanym na potrzeby niniejszej analizy modelu odbywa się zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B [17, 18]. Ścieżka leczenia pacjenta została określona we wspomnianym programie lekowym w zależności od zmiany poziomu HBV DNA, zaniku HBV DNA oraz serokonwersji w układzie HBs.

Wymienione punkty końcowe są określone w programie leczenia przewlekłego WZW B jako wyniki zdrowotne definiujące sposób postępowania z pacjentem:

- odpowiedź na leczenie definiowana jest w programie jako obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 \log_{10} po 12 tygodniach,
- dwukrotnie ujemny wynik HBV DNA w trzymiesięcznych odstępach czasu u osób leczonych przynajmniej rok pozwala na zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych przynajmniej rok,
- serokonwersja w układzie HBs u pacjentów leczonych przynajmniej rok pozwala na zakończenie terapii w programie. [17, 18]

W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 \log_{10} w żadnym punkcie czasowym. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące lekooporności (rozdz. 3.3).

Nie odnaleziono danych dotyczących występowania serokonwersji w układzie HBs dla porównania entekawiru z lamiwudyną. W odnalezionych badaniach dotyczących porównania ETV z ADV oraz ETV z TDF po 48 tygodniach terapii u żadnego pacjenta nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBs. Dla porównania ETV vs LAM raportowano dane odnośnie zaniku HBsAg (co jest jednym z elementów serokonwersji w układzie HBs). Ze względu na fakt, iż w przypadku stosowania LAM u 1 pacjenta spośród 353 nastąpił zanik HBsAg, można przypuszczać, że prawdopodobieństwo wystąpienia serokonwersji w układzie HBs jest znikome. Z uwagi na powyższe aspekty, w analizie nie rozważano występowania serokonwersji w układzie HBs w wyniku stosowania ocenianego leczenia przeciwwirusowego. W konsekwencji do oceny efektywności leczenia zastosowano dane dotyczące zaniku HBV DNA.

Odnalezione w ramach niniejszej analizy dane pozwoliły na zróżnicowanie wartości niektórych parametrów określających częstość występowania powikłań choroby i śmiertelność pacjentów z WZW B (rozdz. 3.5). Długość pojedynczego cyklu w skonstruowanym modelu wynosi 3 miesiące i w takich odstępach czasowych weryfikowane jest wystąpienie u pacjenta uwzględnionych w analizie zdarzeń. W związku z powyższym poziom wirerii HBV DNA u pacjenta w modelu sprawdzany jest co 3 miesiące. Jednocześnie, zgodnie z zapisami programu lekowego oznaczenie wirerii HBV DNA wykonywane jest po 12 i 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co pół roku. Z uwagi na

zapisy programu lekowego wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta w modelu mają tylko wyniki tych pomiarów HBV DNA, które są dokonywane w punktach czasowych określonych w programie.

W niniejszym rozdziale analizowano prawdopodobieństwo zaniku HBV DNA w poszczególnych liniach terapii przeciwwirusowej na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

3.2.2. Pierwsza linia AN

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie pierwszej linii analogami nukleotydów/nukleozydów uzyskano na podstawie badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej [21]. W przeprowadzonej analizie klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące entekawir z lamiwudyną w populacji docelowej. Dodatkowo randomizowane badania kliniczne w populacji docelowej odnaleziono dla porównania tenofowiru z adefowirem, lamiwudyny z placebo oraz adefowiru z placebo (szczegółowy opis odnalezionych badań przedstawiono w analizie klinicznej). Na tej podstawie nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego entekawiru z pozostałymi interwencjami. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przeprowadzono doszukanie badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących entekawir z uwzględnionymi w analizie komparatorami w populacji docelowej.

Efektywność entekawiru oszacowano na potrzeby analizy ekonomicznej na podstawie wyników badań randomizowanych porównujących entekawir z lamiwudyną, obserwacyjnych porównujących entekawir z adefowirem lub tenofowirem oraz badań jednoramiennych dotyczących efektywności rzeczywistej entekawiru. Uwzględniono wszystkie badania niezależnie od przyjętej w nich definicji niewykrywalnego HBV DNA. Podejście takie uzasadnione jest zbliżonymi definicjami oraz wynikami uzyskanymi w uwzględnionych badaniach. W tabeli poniżej przedstawiono efektywność rzeczywistą dla entekawiru.

Tabela 7.
Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach prezentujących efektywność entekawiru

Badanie	N	Kryterium zaniku HBV DNA	Okres obserwacji [mies.]							
			3	6	9	12	24	36	48	60
Buti 2012 [35]	127	<290 kopii/ml	56%	76%	84%	92%	-	-	-	-
Chen 2011 [36]	16	Zanik HBV DNA <300 kopii/mL	6%	56%	69%	75%	100%	-	-	-
Dogan 2011 [37]	19	Zanik HBV DNA <400 kopii/ml	-	-	-	68%	-	-	-	-
ETV-023 [14, 29, 30]	33	Zanik HBV DNA <300 kopii/ml	-	-	-	94%	-	-	-	-
ETV-027 [31, 32]	331	Zanik HBV DNA <300 kopii/ml	-	48%	-	90%	-	-	-	-

Badanie	N	Kryterium	Okres obserwacji [mies.]							
			3	6	9	12	18	24	30	36
Guzelbulut 2012 [38]	19	Zanik HBV DNA <400 kopii/ml	-	-	-	100%	-	-	-	-
Ha 2011 [27]	107	<160 kopii/ml	-	-	-	91%	96%	99%	96%	-
Hou 2012 [39]	602	<290 kopii/ml	-	-	-	90%	92%	94%	-	-
Lampertico 2012 [40]	346	<70 kopii/ml	-	74%	-	90%	96%	98%	98%	100%
Lee 2011 [41]	27	<140 kopii/ml	-	-	-	-	-	85%	-	-
Mete 2012 [28]	93	Nie podano	-	-	-	76%	-	-	-	-
Ono 2012 [42]	252	<400 kopii/ml	-	-	-	99%	99%	100%	100%	-
Papatheodoridis 2011 [43]	84	<260 kopii/ml	-	-	-	96%	-	99%	-	-
Papatheodoridis 2012 [44]	114	<260 kopii/ml	-	-	-	97%	97%	98%	100%	-
Ridruejo 2011 [45]	25	<35 kopii/ml	-	-	-	91%	100%	-	-	-
Wong 2012 [46]	280	Nie podano	-	-	-	81%	-	-	-	-
Yuen 2011 [47]	132	<70 kopii/ml	-	-	-	88%	96%	98%	-	-
Zoutendijk 2011 [48]	157	<400 kopii/ml	40%	65%	-	89%	98%	99%	-	-
Średnia ważona	2764	x	45%	64%	82%	90%	95%	97%	99%	100%

W analizie wykorzystano efektywność entekawiru wyznaczoną dla 3., 6., 9. i 12. miesiąca, jako średnią z badań ważoną liczebnościami pacjentów. W kolejnych punktach czasowych przyjęto efektywność entekawiru równą wartości po roku terapii. Wartość efektywności entekawiru po roku terapii została oszacowana z największą dokładnością, bowiem była ona raportowana we wszystkich analizowanych badaniach. Co więcej, w przypadku tenofowiru i lamiwudyny dostępne dane kliniczne pozwalają na porównanie tych interwencji z entekawirem wyłącznie w okresie pierwszego roku terapii. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z wynikami analizowanych badań, efektywność entekawiru rośnie w czasie, zatem zrównanie skumulowanej efektywności terapii entekawirem w kolejnych latach z efektywnością uzyskiwaną po roku leczenia oznacza zaniżenie efektywności tego leku względem wyników analizowanych badań.

Wpływ przyjęcia takiego podejścia został przetestowany w analizie wrażliwości (scenariusz 2b), w której uwzględniono 100% odpowiedź raportowaną w badaniach w dłuższym okresie czasu dla 12 miesiąca, a zatem wartość maksymalną efektywności entekawiru w późniejszym okresie obserwacji raportowaną w odnalezionych badaniach. Następnie, w celu oszacowania wartości efektywności w tym scenariuszu analizy wrażliwości dla 3., 6. i 9. miesiąca, wyznaczono przeskalowane wartości w tych punktach czasowych dostosowane do wartości z 12. miesiąca (a zatem zgodnie z trendem zastosowanym w analizie podstawowej). Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla minimalnej wartości odpowiedzi po 12 miesiącach (scenariusz 2a), w której wartości dla pozostałych punktów

czasowych zostały uzyskane analogicznie, jak w wariancie maksymalnym. Efektywności dla entekawiru wykorzystane w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Efektywność leczenia entekawirem - wartości wykorzystane w analizie

Scenariusz	Czas leczenia			
	3	6	9	12
Analiza podstawowa	45%	64%	82%	90%
Scenariusz 2a	34%	49%	63%	68%
Scenariusz 2b	50%	71%	92%	100%

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla wartości w kolejnych punktach czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

Dla pozostałych analogów (lamiwudyny, adefowiru i tenofowiru) przeprowadzono metaanalizę danych dostępnych w badaniach porównawczych ETV vs pozostałe AN (patrz Tabela 7), w której wyznaczono efektywność względną (RR) wybranego analogu względem efektywności entekawiru. W przypadku porównania z adefowirem przeprowadzono metaanalizę dla wszystkich rozważanych okresów (3., 6., 9., i 12. miesiąca), dla porównania z lamiwudyną możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyłącznie dla 6. i 12. miesiąca, natomiast dla porównania z tenofowirem dostępne były jedynie dane dla dwunastego miesiąca. Dla punktów czasowych rozważanych w analizie, w których nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, w przypadku lamiwudyny przyjęto wartość największą spośród otrzymanych (przyjmując w ten sposób najwyższe z dostępnych danych dotyczących skuteczności lamiwudyny). Dla tenofowiru przyjęto dla wszystkich miesięcy taką samą efektywność względną. Ponieważ wykazane różnice dla porównania adefowiru z entekawirem w trzecim i dziewiątym miesiącu oraz tenofowiru z entekawirem w dwunastym miesiącu są nieistotne statystycznie, w analizie podstawowej przyjęto dla tych punktów czasowych efektywność leku równą efektywności entekawiru (efektywność względna równa 1,00). Założenie to zostało przetestowane w analizie wrażliwości.

W scenariuszu 3a analizie wrażliwości przyjęto następujące założenia:

- w porównaniu z lamiwudyną przyjęto minimalną efektywność względną lamiwudyny (względem entekawiru) w szóstym i dwunastym miesiącu na podstawie dolnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy,
- w porównaniu z adefowirem przyjęto efektywność adefowiru względem entekawiru w każdym punkcie czasowym zgodnie z wynikami otrzymanymi z metaanalizy (niezależnie od istotności statystycznej otrzymanych różnic),
- w porównaniu z tenofowirem przyjęto minimalną efektywność względną tenofowiru (względem entekawiru) na podstawie dolnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy.

W scenariuszu 3b analizy wrażliwości przyjęto następujące założenia:

- w porównaniu z lamiwudyną przyjęto maksymalną efektywność względną lamiwudyny (względem entekawiru) w szóstym i dwunastym miesiącu na podstawie górnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy,
- w porównaniu z adefowirem przyjęto w dwunastym miesiącu maksymalną efektywność adefowiru względem entekawiru na podstawie analizowanych badań z badań,
- w porównaniu z tenofowirem przyjęto maksymalną efektywność względną tenofowiru (względem entekawiru) na podstawie górnego krańca przedziału ufności otrzymanego z metaanalizy.

Wartości efektywności względnych wykorzystanych w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Efektywność względne dla lamiwudyny, adefowiru i tenofowiru - wartości wykorzystane w analizie

Scenariusz	Czas leczenia			
	3	6	9	12
Lamiwudyna				
Analiza podstawowa	0,79	0,78	0,79	0,79
Scenariusz 3a	0,74	0,65	0,74	0,74
Scenariusz 3b	0,94	0,94	0,94	0,86
Adefowir				
Analiza podstawowa	1,00	0,37	1,00	0,78
Scenariusz 3a	2,53	0,37	0,54	0,78
Scenariusz 3b	1,00	0,37	1,00	0,95
Tenofowir				
Analiza podstawowa	1,00	1,00	1,00	1,00
Scenariusz 3a	0,88	0,88	0,88	0,88
Scenariusz 3b	1,17	1,17	1,17	1,17

Błąd standardowy dla efektywności względnych wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości został określony na podstawie przedziałów ufności uzyskanych z metaanalizy oraz przy założeniu, że wartości ryzyka względnego przyjmują rozkład log-normalny. Dla punktów czasowych, w których metaanaliza nie była przeprowadzana, zastosowano maksimum z wyliczonych wartości w pozostałych punktach czasowych. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.2.3. Druga linia AN

Zgodnie z zapisami programu lekowego, po niepowodzeniu leczenia AN lub po wykształceniu lekooporności, należy zmienić stosowane leczenie przeciwwirusowe. W celu oszacowania wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie u pacjentów w drugiej linii leczenia AN skorzystano z danych z randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [21]. W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 6 badań, w których analizowano skuteczność terapii przeciwwirusowej po wcześniejszym niepowodzeniu terapii AN. Wszystkie badania dotyczyły stosowania AN po niepowodzeniu/wystąpieniu lekooporności na lamiwudynę. Tylko jedno badanie dotyczyło stosowania AN w populacji HBeAg(-) – w badaniu tym stosowanym leczeniem był adefowir. Wyniki odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie wyników badań dotyczących skuteczności leczenia drugiej linii AN

Badanie	Okres Interwencji [tyg.]	Status HBeAg	Stosowany AN	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z odpowiedzią ^a	Częstość
Ahn 2011 [49]	12	dodatni	ADV	20	1	5%
	24			20	2	10%
	48			9	0	0%
ETV-014 [50]	24	mix	ETV	42	7	17%
	48			42	11	26%
ETV-026 [51]	48	dodatni	ETV	141	27	19%
Ha 2012 [52]	24	mix	ADV	29	8	28%
	48			29	12	41%
Ryu 2010 [53]	12	mix	ETV	45	-	0% ^b
	24			45	-	16% ^b
	36			45	-	23% ^b
	48			45	11	24%
Vassiliadis 2009 [54]	48	ujemny	ADV	15	9	60%

a) odpowiedź wirusologiczna zdefiniowana jako spadek poziomu HBV DNA poniżej niewykrywalnego poziomu;

b) wartość uzyskana poprzez szczytanie krzywej

mix – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Na podstawie powyższych badań można stwierdzić, że skuteczność leczenia drugiej linii jest prawdopodobnie wyższa wśród pacjentów HBeAg(-), niż wśród pacjentów HBeAg(+). Po roku średnio 60% pacjentów HBeAg(-) osiąga niewykrywalny poziom HBV DNA, podczas gdy jedynie u 0–19% pacjentów HBeAg(+) wystąpi odpowiedź na leczenie. Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszej analizie, którą stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-), efektywność drugiej linii wyznaczono na podstawie badań dotyczących grupy pacjentów HBeAg(-). Ze względu na brak danych dotyczących wszystkich analizowanych interwencji przeprowadzonych w populacji HBeAg(-) (dla ETV dostępne są jedynie badania, w których przeważająca część pacjentów to pacjenci

HBeAg(+), dla TDF nie odnaleziono badań dotyczących populacji pacjentów po uprzednim stosowaniu AN) w analizie nie różnicowano efektywności terapii II linii AN w zależności od stosowanego leczenia.

Ze względu na fakt, iż w badaniu przeprowadzonym w populacji HBeAg(-) nie raportowano wyników we wcześniejszych momentach czasowych, w celu oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi po 3., 6. i 9. miesiącu II linii leczenia wyniki przeskalowano proporcjonalnie do odpowiedzi w pierwszej linii.

W celu zbadania niepewności związanej z oszacowaniem omawianego parametru, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu średniej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na podstawie wyników wszystkich odnalezionych badań dotyczących leczenia II linii AN, niezależnie od statusu HBeAg badanej populacji. Założenie takie pozwala na uwzględnienie szerokiego spektrum informacji związanego z odpowiedzią na leczenie w II linii terapii AN.

Poniżej (Tabela 11) przedstawiono wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie II linii AN.

Tabela 11.
Efektywność drugiej linii leczenia za pomocą AN

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ^a	Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w II linii	
	Analiza podstawowa	Scenariusz 6
3 miesiące	30%	2%
6 miesięcy	43%	18%
9 miesięcy	55%	23%
12 miesięcy	60%	25%

a) odpowiedź wirusologiczna zdefiniowana jako spadek poziomu HBV DNA poniżej niewykrywalnego poziomu

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.2.4. Trzecia linia AN

Zgodnie z zapisami programu lekowego, jeśli wyczerpane zostaną wszystkie opcje terapeutyczne i nie zostanie uzyskany nieoznaczalny poziom wirerii HBV DNA (lub serokonwersja w układzie HBs), należy rozważyć leczenie równocześnie dwoma analogami nukleotydów/nukleozydów. W programie nie zostało jednoznacznie określone, jaką kombinację stosować, ani jak długo; wybór terapii zależy m.in. od stanu leczonego pacjenta.

Z uwagi na zapisy programu lekowego oraz liczbę uwzględnionych w analizie linii leczenia przeciwwirusowego, w ramach terapii trzeciej linii założono stosowanie kombinacji dwóch analogów

nukleotydów/nukleozydów. Skuteczność terapii skojarzonej określono na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach prac nad analizą kliniczną [21], w których porównywano terapię skojarzoną dwoma AN z monoterapią AN. W ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej przeszukania odnaleziono 9 badań, które spełniały wyżej wymienione kryteria włączenia. We wszystkich badaniach oceniano skuteczność terapii skojarzonej ADV + LAM w porównaniu z monoterapią AN. Dodatkowo w jednym badaniu (Ha 2012 [52]) oceniano również skuteczność terapii skojarzonej ADV + ETV. Odnalezione badania wraz z wynikami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie wyników badań dotyczących skuteczności leczenia terapią skojarzoną AN

Badanie	Okres interwencji (w tygodniach)	Status HBeAg	Liczba pacjentów z odpowiedzią ^a	Liczba pacjentów	Częstość ^b
ADV + LAM					
Akyildiz 2007 [55]	12	mix	6	29	21%
	26	mix	17	30	57%
Ha 2012 [52]	52	mix	22	30	73%
	104	mix	23	30	77%
Ijaz 2008 [56]	79	mix	3	4	75%
Peters 2004 [57]	48	dodatni	7	20	35%
Perrillo 2004 [58]	52	dodatni	9	46	20%
	26	ujemny	16	28	57%
Rapti 2007 [59]	52	ujemny	19	28	68%
	104	ujemny	23	28	82%
Ryu 2010 [53]	48	mix	18	47	38%
	48	ujemny ^c	7	11	64%
	48	dodatni ^c	22	81	27%
Sung 2008 [60]	52	dodatni	21	53	40%
	104	dodatni	14	53	26%
Vassiliadis 2009 [54]	52	ujemny	25	45	56%
	103	ujemny	32	45	71%
	156	ujemny	40	45	89%
	209	ujemny	40	45	89%
ADV + ETV					
	26	mix	25	32	78%
Ha 2012 [52]	52	mix	26	32	81%
	104	mix	28	32	88%

a) odpowiedź wirusologiczna zdefiniowana jako spadek poziomu HBV DNA poniżej niewykrywalnego poziomu

b) obliczenia własne

c) wyników dla leczenia LAM + ADV lub ETV, ze względu na mieszaną interwencję nie uwzględniono w obliczeniach analizy mix – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Ze względu na dostateczną liczbę badań przeprowadzonych w populacji pacjentów HBeAg(-), w analizie podstawowej prawdopodobieństwo odpowiedzi dla terapii skojarzonej oszacowano na podstawie wyników badań przeprowadzonych w tej populacji pacjentów. Ponieważ badania przeprowadzone wśród pacjentów HBeAg(-) dotyczą wyłącznie terapii ADV + LAM, wpływ potencjalnego zaniżenia skuteczności poprzez brak uwzględnienia terapii ADV + ETV został przetestowany w analizie wrażliwości, w której przyjęto wartości maksymalne prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (opis poniżej).

Okres obserwacji w odnalezionych badaniach był zróżnicowany (od 12 do 210 tygodni), natomiast we wszystkich badaniach analizowano pierwszy rok terapii. W analizie uwzględniono dane dotyczące 6. i 12. miesiąca terapii, analogicznie jak dla pierwszej i drugiej linii leczenia. W kolejnych punktach czasowych założono, że skumulowany odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymuje się na poziomie z 12. miesiąca terapii. Dla 3. i 9. miesiąca terapii założono średnią wartość prawdopodobieństwa odpowiedzi z sąsiadujących punktów czasowych (przy założeniu, że w 0. miesiącu terapii prawdopodobieństwo odpowiedzi wynosi 0%).

W analizie wrażliwości zbadano, jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie maksymalnych wartości prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przyjęto maksymalną wartość dla 12 miesięcy (równą 89%, raportowaną po trzech latach terapii w badaniu Vassiliadis 2009), a następnie dla 3., 6. i 9. miesiąca przeskalowano wartości zgodnie z proporcją otrzymaną w analizie podstawowej.

Poniżej przedstawiono dane zastosowane w obliczeniach analizy.

Tabela 13.
Efektywność interwencji LAM + ADV - wartości przyjęte w obliczeniach analizy

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ^a	Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w III linii AN	
	Analiza podstawowa	Scenariusz 7
3 miesiące	29%	42%
6 miesięcy	57%	84%
9 miesięcy	59%	87%
12 miesięcy	60%	89%

a) odpowiedź wirusologiczna zdefiniowana jako spadek poziomu HBV DNA poniżej niewykrywalnego poziomu

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.3. Lekooporność

3.3.1. Wprowadzenie

U pacjentów z przewlekłym WZW B w wyniku leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów może wystąpić lekooporność na AN. Wystąpienie lekooporności ma bezpośredni wpływ na postępowanie z pacjentem, a także na skuteczność kolejnych linii leczenia. Zgodnie z zapisami programu lekowego, sprawdzenie lekooporności odbywa się w półrocznych odstępach czasowych w przypadku podejrzenia jej występowania (pierwszy pomiar następuje w momencie rozpoczęcia terapii danym lekiem). W związku z tym w modelu założono, że lekooporność (i w konsekwencji zmiana leczenia z jej powodu) może wystąpić u pacjenta co pół roku.

Zgodnie z zapisami programu lekowego po 24 tygodniach leczenia w przypadku wykrywalnego HBV DNA u pacjenta należy zmienić lek, po uzyskaniu wyniku dla lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia. Nie jest jasne, czy zmiana leku uzależniona jest od występowania lekooporności u pacjenta. Ponadto, w programie lekowym nie określono precyzyjnie postępowania z pacjentem w zależności od poziomu jego adherencji do przyjmowanego leczenia. Wydaje się jednoznaczne, że zmiana leczenia powinna następować u każdego pacjenta, u którego wykształciła się lekooporność na stosowaną terapię. Niejasna jest jednak zasada postępowania z pacjentem z wykrywalnym HBV DNA, u którego nie wykazano lekooporności. W związku z powyższym w niniejszej analizie rozważono trzy możliwe warianty postępowania z pacjentem w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA:

- przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA przy poprzednim oznaczeniu lub w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie (scenariusz 0)
- przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 8a),
- przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności, niezależnie od poziomu HBV DNA (scenariusz 8b).

W przypadku postępowania z pacjentem w 24. tygodniu leczenia posłkowano się zaleceniami terapeutycznymi Polskiej Grupy Ekspertów HBV [16]. Zgodnie ze nimi, w przypadku stwierdzenia u pacjenta stosującego monoterapię AN wystąpienia częściowej odpowiedzi wirusologicznej (obniżenie wartości HBV DNA większe niż $1 \log_{10}$ przy wykrywalnym poziomie HBV DNA w 24. tygodniu leczenia) należy zmienić stosowaną terapię. W związku z powyższym w analizie w przypadku stwierdzenia u pacjenta wykrywalnego HBV DNA w 24. tygodniu leczenia następuje zmiana stosowanej przez pacjenta terapii na kolejną linię leczenia przeciwwirusowego.

W przypadku kolejnych pomiarów HBV DNA po 24. tygodniu leczenia w analizie podstawowej przyjęto założenie, że zmiana stosowanej u pacjenta terapii następuje zawsze po stwierdzeniu dodatkowo występowania lekooporności na przyjmowane leczenie. Ponadto, w analizie podstawowej

założono, że pacjent z wykrywalnym HBV DNA, u którego nie stwierdzono występowania lekooporności na stosowany lek, kontynuuje terapię do momentu kolejnego oznaczenia wirerii HBV DNA. Następnie, w przypadku wykrywalnego HBV DNA terapia u takiego pacjenta jest zmieniana, niezależnie od wystąpienia lekooporności.

Postępowanie z pacjentem w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA po 24 tygodniach leczenia przyjęte w analizie podstawowej ma swoje uzasadnienie w zapisach programu lekowego, zgodnie z którymi przed zmianą terapii konieczne jest uzyskanie wyniku dla lekooporności i sprawdzenie adherencji pacjenta do leczenia. Automatyczne przerwanie leczenia po stwierdzeniu wykrywalnego poziomu HBV DNA w przypadku braku lekooporności wydaje się postępowaniem zbyt restrykcyjnym. Takie postępowanie podważałoby sens weryfikacji przyczyn wykrywalnego HBV DNA u pacjenta, która zgodnie z zapisami programu zawsze jest przeprowadzana. Przyczyny wykrywalnego HBV DNA u pacjenta inne niż lekooporność, jak na przykład brak adherencji pacjenta do leczenia, prawdopodobnie można próbować wyeliminować bez konieczności zmiany stosowanej terapii. Takie postępowanie wydaje się być racjonalne i korzystne z punktu widzenia pacjenta, jak również płatnika. Z drugiej strony niezasadne wydaje się kontynuowanie stosowanej terapii u pacjenta, u którego wirerii HBV DNA utrzymuje się na wykrywalnym poziomie przez dłuższy okres czasu pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia.

W związku z powyższymi aspektami w analizie założono, że w ramach programu w okresie od stwierdzenia po 24 tygodniach leczenia wykrywalnego poziomu HBV DNA u pacjenta do czasu wykonania następnego oznaczenia wirerii HBV DNA następuje próba eliminacji innych niż lekooporność czynników, które mogą mieć wpływ na niekorzystny wynik pomiaru HBV DNA. W przypadku niepowodzenia, rozumianego jako uzyskanie po raz wtóry wykrywalnego HBV DNA u pacjenta, następuje zmiana stosowanej przez niego terapii na leczenie kolejnej linii. W ramach analizy wrażliwości sprawdzony został wpływ przyjętych w analizie podstawowej założeń w zakresie postępowania z pacjentami w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA po 24 tygodniach leczenia.

W skonstruowanym modelu, zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B, wystąpienie lekooporności jest weryfikowane wyłącznie w przypadku jej podejrzenia, czyli u pacjentów z wykrywalnym poziomem wirerii HBV DNA w momencie jego sprawdzania. Wystąpienie lekooporności u pacjenta sprawdzane jest po stwierdzeniu u pacjenta wykrywalnego poziomu HBV DNA. Zgodnie z zapisami programu lekowego, oznaczenie wirerii HBV DNA wykonywane jest w okresach półrocznych, w związku z tym na potrzeby skonstruowanego modelu konieczne było wyznaczenie średniego półrocznego prawdopodobieństwa wykształcenia się lekooporności u pacjenta z przewlekłym WZW B, u którego w określonym punkcie czasowym stosowany rodzaj terapii przeciwwirusowej jest nieskuteczny w zakresie redukcji wirerii HBV DNA. Z uwagi na szczególne znaczenie, jakie dla postępowania z pacjentem w ramach programu lekowego mają zdarzenia występujące w pierwszym roku terapii danym lekiem, w modelu wyróżniono półroczne prawdopodobieństwo wykształcenia się lekooporności w pierwszym roku i w kolejnych latach leczenia.

W niniejszym rozdziale analizowano prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w poszczególnych liniach leczenia na podstawie odnalezionych badań klinicznych.

W analizie dane dotyczące występowania lekooporności na poszczególnego rodzaju terapię przeciwwirusowe posłużyły dodatkowo do wyznaczenia parametru odzwierciedlającego skuteczność danej interwencji w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii. W zgromadzonych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ w żadnym punkcie czasowym. Wystąpienie lekooporności jest pośrednio związane z efektywnością terapii w tym zakresie. Zasadne wydaje się stwierdzenie, że u pacjenta, u którego lekooporność na stosowane leczenie wykształciła się już w trakcie trwania pierwszych 12 tygodni terapii, nie nastąpi istotne obniżenie poziomu wirerii HBV DNA. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12. tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące występowania lekooporności. Zgodnie z zapisami programu lekowego w przypadku braku obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii następuje przerwanie stosowanego leczenia przeciwwirusowego i wprowadzenie terapii kolejnej linii. W związku z powyższym, zgodnie z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie, u pacjentów, u których wystąpiła lekooporność na stosowane leczenie w trakcie pierwszych 12 tygodni terapii, wdrażana jest terapia kolejnej linii.

3.3.2. Pierwsza linia AN

W celu oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności na AN w pierwszej linii leczenia wykorzystano dane z badań klinicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą kliniczną [21]. Przeszukanie miało na celu odnalezienie badań dotyczących indukowania lekooporności przez poszczególne preparaty AN i przeprowadzone zostało niezależnie od przeszukania dotyczącego efektywności pierwszej linii. W ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej przeszukania zidentyfikowano 16 badań, w których populację stanowili pacjenci bez wcześniejszej lekooporności, u których stosowano AN. Odnalezione badania obejmowały pacjentów zarówno o statusie HBeAg(-), jak i HBeAg(+). W pierwszej kolejności wykorzystywano dane dotyczące grupy pacjentów HBeAg(-), jeśli brak było danych dotyczących wyłącznie HBeAg(-), do analizy włączano dane dla populacji łącznej. Szczegółowy opis odnalezionych badań wraz z danymi można odnaleźć w aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego analizy klinicznej [21]. Poniżej przedstawiono odnalezione dane dotyczące występowania lekooporności zastosowane w analizie (Tabela 14).

Tabela 14.
Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w pierwszej linii leczenia

Badanie	Status HBeAg	Czas do wystąpienia lekooporności	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Częstość
ETV					
An 2012 [61]	mix	rok	107	0	0%
	mix	4 lata	107	1	0,9%
ETV-022 [13, 70, 71]	dodatni	rok	339	0	0%
ETV-027 [31, 32]	ujemny	rok	211	0	0%
ETV-047 [72, 73] ^a	mix	3 lata	-	-	1,7%
LAM					
ETV-027 [31, 32]	ujemny	rok	313	20	6,4%
Chan 2007 [74]	ujemny	rok	70	16	22,9%
	ujemny	2 lata	70	22	31,4%
Tassopoulos 1999 [75]	ujemny	rok	41	11	26,8%
	ujemny	2 lata	66	23	34,8%
Yao 2009 [76]	dodatni	5 lat	226	160	70,8%
ADV					
An 2012 [61]	mix	rok	106	0	0%
ADV-437 [62–64]	dodatni	rok	172	0	0%
ADV-438 [65–69]	ujemny	rok	183	0	0%
	ujemny	5 lat	183	53	29%
He 2012 [77]	dodatni	rok	50	1	2%
TDF-102/TDF-103 [78–83]	mix	rok	215	4	1,9%
TDF					
TDF-102/TDF-103 [78–83]	mix	rok	426	0	0%
	mix	5 lat	323	0	0%
	mix	6 lat	bd	0	0%

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie 1 zdarzenia w grupie ETV po 120 tyg. leczenia, badanie wykorzystane w analizie wrażliwości
mix – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Dla LAM oraz ADV możliwy był wybór badań, w których analizowano wyłącznie pacjentów HBeAg(-) zarówno dla oszacowania prawdopodobieństwa wykształcenia lekooporności w pierwszym roku, jak i w kolejnych latach. Dla ETV odnalezione badania pozwoliły jedynie na ocenę badanego prawdopodobieństwa w grupie HBeAg(-) w pierwszym roku, wartości w kolejnych latach uzyskano z danych o populacji łącznej. Badania dotyczące TDF opierały się na populacji łącznej. W badaniach nie zaobserwowano żadnego przypadku lekooporności (w 6-letnim okresie obserwacji). W związku z tym, skoro w populacji łącznej nie wystąpiły przypadki lekooporności na tenofowir, to

w szczególności można przyjąć, że wśród pacjentów z HBeAg(-) również lekooporność na tenofowir nie występuje.

Wszystkie badania raportują liczbę przypadków lekooporności bez względu na poziom HBV DNA. Zgodnie z zapisami programu lekowego, u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (poziom HBV DNA poniżej 300 kopii/mL), oraz u których stwierdzono lekooporność, należy zmienić stosowane leczenie przeciwwirusowe. Zgodnie z zapisami programu lekowego w modelu, lekooporność badano u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. W związku z tym raportowane prawdopodobieństwa wykształcenia lekooporności przeskalowano przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla poszczególnych analogów.

W analizie wrażliwości dla LAM i ADV zbadano wpływ przyjęcia wyników dotyczących populacji łącznej, bez rozróżnienia na status HBeAg – uwzględniono wyniki badań łącznie, bez rozróżnienia na status HBeAg. Ze względu na fakt, iż wszystkie odnalezione badania dotyczące TDF opierały się na populacji łącznej, nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego analogu. Dla ETV rozważono maksymalną i minimalną wartość prawdopodobieństwa w kolejnych latach (minimalne równe 0%, maksymalne na podstawie wyników jednego odstającego badania).

Wartości prawdopodobieństw przyjęte w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszej linii - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

AN	Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności			
		Scenariusz analizy	Analiza podstawowa	Scenariusz 4a	Scenariusz 4b
ETV	Pierwszy kwartał ^a		0,00%	0,00%	0,00%
	Pierwszy rok ^b		0,00%	0,00%	0,00%
	Kolejne lata ^c		1,53%	0,00%	4,19%
LAM	Pierwszy kwartał ^a		2,89%		3,26%
	Pierwszy rok ^b		19,92%		22,36%
	Kolejne lata ^c		46,26%		44,79%
ADV	Pierwszy kwartał ^a		0,00%		0,17%
	Pierwszy rok ^b		0,00%		1,14%
	Kolejne lata ^c		13,84%		13,56%
TDF	Pierwszy kwartał ^a		0,00%		-
	Pierwszy rok ^b		0,00%		-
	Kolejne lata ^c		0,00%		-

a) prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym kwartale terapii uwzględnione w analizie w charakterze wskaźnika skuteczności leczenia w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii

b) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii

c) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.3.3. Druga linia AN

W drugiej linii leczenia są pacjenci po niepowodzeniu terapii wybranym analogiem lub pacjenci, u których wystąpiła lekooporność na AN stosowany w pierwszej linii. Dane dotyczące lekooporności w drugiej linii leczenia AN uzyskano na podstawie wyników badań włączonych w analizie klinicznej do oceny efektywności drugiej linii terapii analogami (opis badań uwzględnionych w ocenie efektywności drugiej linii znajduje się w rozdziale 3.2.3). Spośród badań dotyczących efektywności drugiej linii włączono 4, w których analizowano wystąpienie lekooporności po wcześniejszym niepowodzeniu terapii AN. Odnalezione badania pozwoliły na ocenę lekooporności wyłącznie u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano lekooporność na LAM. Wyniki odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia

Badanie	Status HBeAg	Stosowany AN	Czas do wystąpienia lekooporności (mies.)	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Częstość
ETV-026 [51]	dodatni	ETV	12	134	10	7,5%
			24	134	16	11,9%
Ha 2012 [52]	mix	ADV	24	29	8	27,6%
Rapti 2007 [59]	ujemny	ADV	12	14	0	0,0%
			36	14	3	21,4%
Vassiliadis 2009 [54]	ujemny	ADV	12	15	1	6,7%
			60	15	6	40,0%

mix – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Dwa badania dotyczyły stosowania AN w grupie pacjentów HBeAg(-), stosowanym analogiem był adefowir lub entekawir. Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę lekooporności dla poszczególnych interwencji w analizie nie rozróżniano prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności w zależności od stosowanej terapii (analogicznie jak w przypadku szacowania danych dotyczących efektywności AN w II linii). W analizie podstawowej uwzględniono wyniki dotyczące badanej populacji, tj. pacjentów HBeAg(-). W analizie wrażliwości zbadano wystąpienie lekooporności niezależnie od statusu HBeAg badanej populacji. Po uśrednieniu wszystkich wyników dla poszczególnych momentów czasowych otrzymano następujące wartości (Tabela 17).

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności	
	Analiza podstawowa	Scenariusz 6
Pierwszy kwartał ^a	0,87%	1,73%
Pierwszy rok ^b	4,35%	4,57%
Kolejne lata ^c	14,43%	7,14%

a) prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym kwartale terapii uwzględnione w analizie w charakterze wskaźnika skuteczności leczenia w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii

b) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii

c) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.3.4. Trzecia linia AN

Dane dotyczące lekooporności w trzeciej linii leczenia AN uzyskano na podstawie wyników badań włączonych w niniejszej analizie do oceny efektywności trzeciej linii terapii analogami (opis badań uwzględnionych w ocenie efektywności trzeciej linii znajduje się w rozdziale 3.2.4). Spośród badań dotyczących efektywności trzeciej linii zidentyfikowano 4 badania, w których analizowano wystąpienie lekooporności. Z uwagi na liczbę uwzględnionych linii leczenia, zapisy programu lekowego oraz dane w odnalezionych badaniach, lekooporność trzeciej linii oceniano jako wystąpienie lekooporności w terapii skojarzonej u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano lekooporność na LAM. Poniżej przedstawiono dane z odnalezionych badań (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia

Badanie	Status HBeAg	Czas do wystąpienia lekooporności (mies.)	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z lekoopornością	Częstość
LAM + ADV					
Ha 2012 [52]	mix	24	30	4	13,33%
Rapti 2007 [59]	ujemny	12	28	0	0,00%
	ujemny	36	28	0	0,00%
Ryu 2010 [53]	mix	12	47	0	0,00%
Vassilidis 2009 [54]	ujemny	12	45	0	0,00%
	ujemny	60	45	2	4,44%
ETV + ADV					
Ha 2012 [52]	mix	24	32	0	0,00%

mix – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Powyższe badania wskazują na bardzo niskie prawdopodobieństwo indukowania lekooporności w terapii skojarzonej ADV + LAM. W pierwszym roku prawdopodobieństwo to wynosi 0% zarówno dla grupy pacjentów HBeAg(-), jak i dla populacji łącznej, niezależnie od statusu HBeAg. W kolejnych miesiącach prawdopodobieństwo lekooporności nieznacznie wzrasta, przy czym wzrost jest mniejszy u pacjentów HBeAg(-). Jedno badanie (Ha 2012) raportowało prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w terapii skojarzonej ETV + ADV, które w pierwszych dwóch latach wynosiło 0%. W niniejszej analizie w celu oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności uwzględniono badania dotyczące pacjentów HBeAg(-). W celu zbadania niepewności związanej z oszacowaniem omawianego parametru, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem maksymalnej wartości lekooporności raportowanej w uwzględnionych badaniach dla populacji niezależnie od statusu HBeAg. Poniżej przedstawiono wartości wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 19. Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności	
	Analiza podstawowa	Scenariusz 7
Pierwszy kwartał ^a	0%	0%
Pierwszy rok ^b	0%	0%
Kolejne lata ^c	1,43%	17,38%

a) prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym kwartale terapii uwzględnione w analizie w charakterze wskaźnika skuteczności leczenia w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii

b) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii

c) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.4. Nawroty

Jednym z parametrów wykorzystywanych w modelu jest prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów. W przypadku, gdy pacjent leczony jest ponad rok oraz stwierdzono u niego dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA wykonany w odstępach co najmniej 3 miesiące, leczenie antywirusowe jest przerywane. W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej brak jest informacji odnośnie dalszego przebiegu choroby u pacjenta, u którego po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie terapia została przerwana. W szczególności nie wiadomo, u jakiego odsetka pacjentów następuje nawrót choroby. W celu określenia prawdopodobieństwa nawrotu choroby wykorzystano przeszukanie przeprowadzone w ramach analizy klinicznej. Ograniczono się do badań po 2010 roku. W ramach przeprowadzonego przeszukania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, w których raportowano by dane dotyczące częstości występowania nawrotów WZW B. Odnalezione badania

miały charakter badań obserwacyjnych. W analizie nie uwzględniono w modelu rozróżnienia na nawroty po stosowaniu poszczególnych analogów nukleozydowych/nukleotydowych, lecz przyjęto uśrednione prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu po stosowaniu dowolnego AN.

W wyniku przeszukania odnaleziono 20 badań dotyczących omawianego problemu. Ze względu na definicję populacji (pacjenci z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-)), do dalszej analizy włączono 5 badań, w których badaną populacją stanowili pacjenci o statusie HBeAg(-). Z uwagi na małą liczbę doniesień naukowych dotyczących nawrotu choroby, w analizie uwzględniono również wyniki badań na podstawie abstraktu. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione źródła danych (Tabela 20).

Tabela 20.
Zestawienie badań dotyczących nawrotów u pacjentów HBeAg(-)

Badanie	Leczenie	Definicja nawrotu	Liczba pacjentów	Liczba nawrotów	Okres obserwacji
Cho 2012 [84]	LAM, ADV, ETV	HBV DNA > 2000 IU/mL	45	33	-
Ha 2011 [85]	ADV	HBV DNA > 10 ⁴ kopii/mL	145	95	16 ^a
Hadziyannis 2012 [120]	ADV	HBV DNA > 2000 IU/mL lub wzrost o 1 log ₁₀	33	29	66
Liang 2011 [86]	LAM, ADV, ETV	HBV DNA > 10 ³ kopii/mL	43	20	8
Liu 2011 [87]	LAM	HBV DNA > 10 ⁴ kopii/mL	61	31	22

a) mediana czasu obserwacji

Populację w powyższych badaniach stanowili pacjenci, którzy byli leczeni analogami AN i u których leczenie przerwano w wyniku wystąpienia remisji choroby. Definicje remisji są spójne we wszystkich badaniach; podsumowując można je przedstawić następująco:

- czas leczenia przynajmniej 24 miesiące,
- trzykrotnie niewykrywalny poziom HBV DNA w badaniach wykonanych w odstępach 6 miesięcy,
- przynajmniej 18 miesięcy leczenia po osiągnięciu niewykrywalnego poziomu HBV DNA.

W analizie ekonomicznej definicję remisji choroby przyjęto na podstawie zapisów programu leczenia przewlekłego WZW B [17, 18]. Zgodnie z zapisami programu, u pacjenta można przerwać leczenie w wyniku dwukrotnego osiągnięcia ujemnego wyniku HBV DNA w trzymiesięcznych odstępach czasu lub wystąpienia serokonwersji w układzie HBs u pacjentów leczonych przynajmniej rok. W związku z różnicami w definicjach przerwania leczenia pomiędzy niniejszą analizą a badaniami dotyczącymi nawrotu choroby, prawdopodobieństwo nawrotu przyjęte w modelu może odbiegać od rzeczywistości.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników odnalezionych badań dotyczących prawdopodobieństwa występowania nawrotów.

Tabela 21.
Podsumowanie skumulowanych prawdopodobieństw nawrotu z odnalezionych badaniach

Badanie	Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w czasie (czas w miesiącach)						
	2	3	6	12	24	36	48
Cho 2012	-	-	48,90%	73,30%	-	-	-
Ha 2012	-	44,83%	53,80%	61,40%	65,50%	65,50%	-
Hadziyannis 2012	87,88%	-	-	-	-	-	-
Liang 2011	-	-	40%	47%	-	-	-
Liu 2011	-	24,6%	26,2%	43,6%	49,7%	52,1%	56,1%

Wartość otrzymana w badaniu Hadziyannis 2012 jest nieporównywalnie wyższa od wartości w pozostałych badaniach, co więcej, wszystkie nawroty wystąpiły już w pierwszych dwóch miesiącach od zakończenia leczenia. Może mieć to związek z prowadzonym wcześniej długoletnim leczeniem ADV. W związku z powyższym zdecydowano nie uwzględniać wyników badania Hadziyannis 2012 w niniejszej analizie.

Wszystkie badania zgodnie raportują, że większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy. We wszystkich badaniach obserwuje się coraz mniejszy wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu po 6 miesiącach. Ze względu na dostępne dane porównywać można prawdopodobieństwa nawrotu dla wszystkich badań po pół roku, które wynoszą odpowiednio 48,9%, 53,8%, 40% i 26,2% oraz po roku, które wynoszą odpowiednio 73,3%, 61,40%, 47% i 43,6%. Różnice w wartościach prawdopodobieństwa mogą wynikać z różnic w definicji nawrotu. W jednym badaniu nawrót zdefiniowano jako poziom HBV DNA powyżej 1000 kopii/mL, w innym powyżej 10 000 kopii/mL. Wydaje się, że im wyższy poziom HBV DNA został przyjęty do stwierdzenia nawrotu choroby, tym mniejsze powinno być prawdopodobieństwo tego nawrotu. Zebrane badania nie potwierdzają jednak takiej hipotezy. W badaniu Ha 2011, przy nawrocie zdefiniowanym na poziomie HBV DNA > 10⁴ kopii/mL, po pół roku nawrót wystąpił u 53,8% pacjentów, podczas gdy w badaniu Liang 2011, przy nawrocie zdefiniowanym na poziomie HBV DNA > 10³ kopii/mL, po pół roku nawrót wystąpił u 40% pacjentów (po roku wartości wynosiły odpowiednio 61,4% dla badania Ha 2011 oraz 47% dla badania Liang 2011). Ponadto zaobserwowano istotne różnice w wynikach badań Ha 2011 i Liu 2011 (mimo iż definicje nawrotu były zbieżne). W badaniach nie odnaleziono informacji pozwalających na zidentyfikowanie przyczyn- rozbieżności wyników poszczególnych badań. W związku z tym oraz z uwagi na wcześniej przyjęte założenie o stosowaniu w analizie średniego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu, niezależnie od stosowanego leczenia prowadzącego do uzyskania odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, na potrzeby analizy uśredniono wyniki wszystkich czterech badań (wykluczając wyniki badania Hadziyannis 2012). Prawdopodobieństwa skumulowane przeliczono na prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu w kolejnych okresach czasu zgodnie z wzorem przedstawionym w rozdziale 2.8.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu średniego prawdopodobieństwa występowania nawrotów na podstawie wyników badań z wyłączeniem badania

Liu 2011. Wyniki tego badania w największym stopniu odstają od wyników pozostałych badań uwzględnionych w analizie w tym zakresie. Poniżej przedstawiono wartości zastosowane w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (Tabela 22).

Tabela 22.
Prawdopodobieństwo nawrotu - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Czas od przerwania leczenia	Kwartalne prawdopodobieństwo nawrotu (analiza podstawowa)	Kwartalne prawdopodobieństwo nawrotu (scenariusz 9)
1. kwartał	38,8%	44,8%
2. kwartał	10,6%	9,9%
3. i 4. kwartał	11,8%	11,5%
Kolejne kwartały	0,9%	0,8%

Błąd standardowy dla otrzymanych wartości wykorzystywany w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczony został dla poszczególnych punktów czasowych, jako błąd z rozkładu zero-jedynkowego zastosowanego dla otrzymanego prawdopodobieństwa odpowiedzi. Dokładne wartości odchylenia zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 14.2).

3.5. Powikłania choroby i śmiertelność pacjentów z WZW B

Przewlekłe WZW B związane jest z występowaniem klinicznie istotnych powikłań choroby, jakimi są: wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC) i rak wątrobowokomórkowy (HCC). W celu odnalezienia danych dotyczących prawdopodobieństw występowania powikłań choroby oraz śmiertelności przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Ze względu na dużą dostępność danych, przegląd obejmował badania wtórne przeprowadzone w sposób systematyczny. Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych zidentyfikowano badania pierwotne dotyczące szukanych parametrów. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania oraz opis procesu selekcji badań) przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.1.4).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 72 przeglądy, z czego finalnie do analizy pełnych tekstów włączono 10 opracowań. Po analizie pełnych tekstów dokonano identyfikacji badań pierwotnych w oparciu o cytowane źródła danych z trzech przeglądów. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 28 pozycji opisujących badania pierwotne. W aneksie (rozdz. 14.1.4) przedstawiono szczegółowy opis sposobu przeszukania oraz charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

3.5.1. Wyrównana marskość wątroby (CC)

W wyniku przeszukania odnaleziono sześć badań pierwotnych (Chu 2004 [121], Yu 1997 [117], Hsu 2002 [122], Park 2007 [123], Iloeje 2006 [88], Liaw 1988 [124]), w których prezentowano ryzyko wystąpienia marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B. W 5 z nich przedstawiono prawdopodobieństwo występowania CC u pacjentów ze statusem HBeAg(-), dodatkowo w badaniu Yu 1997 opisano współczynnik ryzyka względnego występowania CC w zależności od statusu HBeAg. W badaniu Iloeje 2006 częstość występowania marskości wątroby raportowano zarówno w postaci liczby zdiagnozowanych przypadków przypadających na 100 000 osobolat, jak i krzywych przeżycia. W związku z metodologią przyjętą w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać dane zaprezentowane w postaci liczbowej. W pozostałych badaniach podawano zapadalność na marskość wątroby (Chu 2004, Liaw 1988, Park 2007) lub prezentowano krzywe przeżycia (Chu 2004, Hsu 2002, Park 2007). Metodologię otrzymywania kwartalnego prawdopodobieństwa z krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 2.8.

W obliczeniach analizy zastosowano dane z badania Iloeje 2006, gdyż raportowane w nim wartości przedstawiono z rozróżnieniem w zależności od poziomu HBV DNA (wykrywalne i niewykrywalne) oraz statusu HBeAg. W pozostałych badaniach [121, 122, 124] raportowano prawdopodobieństwa łącznie, niezależnie od poziomu HBV DNA. W badaniu Park 2007 przedstawiono jedynie dane dotyczące niewykrywalnego poziomu HBV DNA, ale bez rozróżnienia na status HBeAg.

Badanie Iloeje 2006 przeprowadzono w celu oceny ryzyka wystąpienia marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B w zależności od poziomu markera HBV DNA. Do badania włączono 3582 pacjentów: 869 z niewykrywalnym poziomem markera HBV DNA (poniżej 300 kopii/mL) oraz 2713 z wykrywalnym poziomem tego markera (powyżej 300 kopii/mL). Średni czas obserwacji wynosił 11 lat. W trakcie badania u 365 pacjentów została zdiagnozowana marskość wątroby. Zaobserwowano istotny związek pomiędzy częstością występowania marskości wątroby u pacjentów, a stężeniem HBV DNA.

Poniżej (Tabela 23) przedstawiono dane źródłowe z badania Iloeje 2006, jak również dane z pozostałych zidentyfikowanych badań w tym zakresie.

Tabela 23.
Częstość występowania CC u pacjentów z przewlekłym WZW B - Iloeje 2006

Poziom HBV DNA [kopie/mL]	Liczba pacjentów	Liczba osobolat	Liczba CC	Częstość na 100 000 osobolat	Częstość
<300	869	10 048,8	34	338,8	0,34%
300–9999	1150	13 259,0	57	429,9	0,43%
10 000–99 999	628	7 105,5	55	774	0,77%
100 000–999 999	333	3 460,0	65	1878,6	1,88%
≥1 mln	602	6 164,3	154	2498,3	2,50%

Tabela 24.
Częstość występowania CC u pacjentów z przewlekłym WZW B - pozostałe badania

Źródło	Populacja	Liczba pacjentów	Czas badania [lata]	Prawd. skumulowane	Prawd. kwartalne ^a	Prawd. roczne ^b
Chu 2004 [121]	HBeAg(-)	240	17	12,60%	0,20%	0,50%
Hsu 2002 [122]	HBeAg(-)	62	19	21,00%	0,31%	-
Liaw 1988 [124]	HBeAg(-)	175	-	-	-	1,30%
Park 2007 [123]	HBeAg(-)	36	15	23,00%	0,43%	-
	HBV DNA (-)	66	15	33,00%	0,67%	-

a) obliczenia własne

b) wartości raportowane w publikacji

Wartości z badań Chu 2004 oraz Hsu 2002 są spójne z wynikami dotyczącymi pacjentów z HBeAg(-) w badaniu Iloeje 2006. Wartości badania Park 2007 są nieco wyższe od pozostałych. Wynika to najprawdopodobniej z zaawansowanego zwłóknienia wątroby w badanej populacji.

Na podstawie badania Iloeje 2006 otrzymano, że roczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B i poziomem HBV DNA poniżej 300 kopii/mL wynosi 0,34%, natomiast u pozostałych pacjentów (HBV DNA \geq 300 kopii/mL) 1,10%. Wartości te dotyczą łącznej populacji pacjentów z przewlekłym WZW B, niezależnie od statusu HBeAg. W celu uzyskania szukanych wartości dotyczących pacjentów z populacji docelowej, a więc o statusie HBeAg(-), do przedstawionych wyżej wartości zastosowano raportowane w badaniu Iloeje 2006 wartości ryzyka względnego występowania CC w zależności od statusu HBeAg – grupę referencyjną stanowili pacjenci HBeAg(-) (Tabela 25) Założono, że omawiane wartości RR są niezależne od poziomu HBV DNA. Wartości te są zbieżne z analogicznymi współczynnikami raportowanymi w badaniu Yu 1997 (ryzyko względne występowania CC u pacjentów z HBeAg(+) w porównaniu do HBeAg(-) wynosi 1,7 w Iloeje 2006 oraz 1,73 w badaniu Yu 1997).

Finalnie do analizy zastosowano wyznaczone kwartalne prawdopodobieństwa występowania CC u pacjentów z HBeAg(-) z podziałem na wykrywalny i niewykrywalny poziom HBV DNA. Kwartalne prawdopodobieństwa uzyskano poprzez przeliczenie osobolat na osobokwartaly (przemnożenie przez 4). Wartości zastosowane w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 25.
Ryzyko względne wystąpienia CC w zależności od statusu HBeAg - Iloeje 2006

Status	Liczba pacjentów	RR
HBeAg(-)	3037	1,0
HBeAg(+)	545	1,7

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo wystąpienia CC (wartości kwartalne) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy podstawowej

Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo wystąpienia CC
HBV DNA < 300 kopii/mL, HBeAg(-)	0,08%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL, HBeAg(-)	0,25%

Ograniczeniem przyjętych powyżej wartości jest założenie o niezależności wartości ryzyka względnego wystąpienia CC w zależności od statusu HBeAg od poziomu HBV DNA. W związku z tym w analizie wrażliwości rozważono kwartalne prawdopodobieństwo występowania CC bez uwzględnienia tej wartości ryzyka względnego, a zatem w zależności od poziomu HBV DNA bez podziału na status HBeAg. Wartości zastosowane w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27). Podobnie jak w analizie podstawowej w obliczeniach wykorzystano dane z badania Iloeje 2006.

Tabela 27.
Prawdopodobieństwo wystąpienia CC - wartości zastosowane w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo wystąpienia CC (scenariusz 10)
HBV DNA < 300 kopii/mL	0,08%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	0,28%

3.5.2. Niewyrównana marskość wątroby (DC)

W analizie założono, że wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby może nastąpić jedynie w przypadku wcześniejszego wystąpienia wyrównanej marskości wątroby. W związku z tym skupiono się na wyszukaniu wartości prawdopodobieństwa wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z marskością wątroby wyrównaną. Odnaleziono sześć badań (Liaw 1989 [125], Xu 2003 [116], Di Marco 2004 [111], Papatheodoridis 2001 [92], Fattovich 2002 [89], Chen 2007 [90]), w których raportowano omawiane dane. W trzech z nich [111, 116, 125] nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg i z tego względu badania te zostały wykluczone z dalszej analizy. W publikacjach Chen 2007 oraz Papatheodoridis 2001 podano liczbę przypadków DC zaobserwowaną podczas badania, natomiast w Fattovich 2002 wyniki były prezentowane w formie krzywych przeżycia. Metodologię otrzymywania kwartalnego prawdopodobieństwa z krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 2.8.

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby oszacowano na podstawie wyników badania Fattovich 2002 [89] oraz Chen 2007 [90].

Celem badania Fattovich 2002 było porównanie przebiegu marskości wątroby u pacjentów z WZW B i u pacjentów z WZW C. Do badania włączono 297 pacjentów: 161 pacjentów z WZW B oraz 136 pacjentów z WZW C. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,6 lat. Punktem początkowym obserwacji

była diagnoza wyrównanej marskości wątroby. U pacjentów obserwowano wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i zgonu. Komplikacje te oraz zgon dla pacjentów z WZW B przedstawiono z podziałem na HBeAg(+) oraz HBeAg(-).

W badaniu Chen 2007 badano przebieg marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B. Do badania włączono 93 pacjentów z CC: 65 pacjentów o statusie HBeAg(-) oraz 28 pacjentów o statusie HBeAg(+). Średni czas obserwacji wynosił 8,5 lat. U pacjentów obserwowano wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonu. Do obu badań włączono jedynie osoby z marskością wątroby ocenianą na stopień A w skali Childa-Pugha. Dane źródłowe z badań Fattovich 2002 oraz Chen 2007 przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Częstość występowania DC u pacjentów z CC

Badanie	Status	Liczba pacjentów	Średni czas (w latach)	Liczba DC	Skumulowane prawd.	Prawd. kwartalne ^a
Fattovich 2002 [89]	HBeAg(-) HBV DNA (-)	55	-	-	18,00%	0,49%
	HBeAg(-) HBV DNA(+)	24	-	-	13,00%	0,39%
Chen 2007 [90]	HBeAg(-)	65	8,5	7	-	0,32%
	HBeAg(+)	28	8,5	5	-	0,52%
Średnia	HBeAg(-)	144	-	-	-	0,40%

a) obliczenia własne

Do analizy przyjęto dane dotyczące wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby w grupie pacjentów z WZW B o statusie HBeAg(-) z wyrównaną marskością wątroby. Wartość kwartalnego prawdopodobieństwa wystąpienia DC w tej grupie pacjentów wyznaczono, uśredniając wyniki badań Fattovich 2002 i Chan 2006.

W badaniu Papatheodoris 2001 [92] badaną populacją byli pacjenci z CC o statusie HBeAg(-). W badaniu nie określono fazy rozwoju CC. Wydaje się, że wystąpienie DC u pacjentów z CC w późniejszym stadium jest bardziej prawdopodobne, niż wystąpienie DC u pacjentów z początkową CC. Z tego względu wyników badania Papatheodoris 2001 [92] nie uwzględniono w analizie podstawowej. Wyniki te zastosowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Poniżej przedstawiono wyniki badania Papatheodoridis 2001 w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia DC.

Tabela 29.
Prawdopodobieństwo występowania DC - pozostałe badania

Źródło	Populacja	Wielkość próby	Czas [lata]	Liczba zdarzeń	Kwartalne prawd.
Papatheodoridis 2001	HBeAg(-)	125	6	41	1,37%

a) prawdopodobieństwo skumulowane
b) obliczenia własne

Tabela 30.
Prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC (wartości kwartalne) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Prawdopodobieństwo wystąpienia DC
Analiza podstawowa	0,40%
Scenariusz 11	1,37%

3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

W wyniku analizy przeglądów odnaleziono dwa badania pierwotne, w których szacowano prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w populacji chorych na przewlekłe WZW B bez wcześniejszych powikłań (Chen 2006 [91], Chan 2004 [109]) oraz 13 badań niepierwotnych, w których szacowano prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w populacji chorych na przewlekłe WZW B z wyrównaną marskością wątroby (Beasley 1988 [126], Chan 2004 [109], Chen 2006 [91], Chen 2007 [90], Chiamonte 1999 [127], Di Marco 2004 [111], Fattovich 2002 [89], Ikeda 1998 [128], Kato 1994 [129], Kilic 2008 [130], Kobayashi 2006 [131], Papatheodoridis 2001 [92], Tong 2006 [97]). Nie odnaleziono badań, w których szacowano prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w populacji chorych na przewlekłe WZW B z niewyrównaną marskością wątroby. W 10 [90–92, 97, 109, 111, 126, 127, 129, 130] spośród odnalezionych badań raportowano średni czas obserwacji i liczbę przypadków HCC, natomiast w pozostałych [89, 128, 131] prezentowano wyłącznie krzywe przeżycia. Metodologię otrzymywania kwartalnego prawdopodobieństwa z krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 2.8.

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez powikłań

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w populacji chorych na przewlekłe WZW B bez wcześniejszych powikłań oszacowano na podstawie wyników w publikacji Chen 2006 [91]. W analizie nie uwzględniono wyników badania Chan 2004 [109], ponieważ w badaniu tym nie rozróżniono prawdopodobieństwa w zależności od poziomu HBV DNA ani statusu HBeAg.

W badaniu Chen 2006 [91] dokonano analizy zależności między poziomem HBV DNA oraz ryzykiem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Niewykrywalny poziom HBV DNA został zdefiniowany, jako poziom markera HBV DNA poniżej 300 kopii/mL. Do badania włączonych zostało 3653 pacjentów. W poniższej tabeli (Tabela 31) przedstawiono dane z badania Chen 2006 dotyczące częstości występowania HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B w zależności od poziomu markera HBV DNA.

Tabela 31.
Częstość występowania HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B - Chen 2006

Poziom HBV DNA [kopie/mL]	Liczba pacjentów	Liczba osobołat	Liczba HCC	Częstość na 100 000 osobołat	Prawd. kwartalne ^a
<300	873	10 154	11	108	0,03%
300–9999	1161	13 518	15	111	0,03%
10 000–99 999	643	7 404	22	297	0,07%
100 000–999 999	349	3 845	37	962	0,24%
≥1 mln	627	6 858	79	1152	0,29%
>300 ^a	2780	31 625	153	484	0,12%
Pacjenci z CC	69	509	33	6483	1,62%

a) obliczenia własne

Na podstawie badania Chen 2006 otrzymano, że kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B i niewykrywalnym HBV DNA wynosi 0,03%, zaś dla pacjentów z wykrywalnym poziomem HBV DNA 0,12%.

Sposób prezentacji danych w badaniu Chen 2006 umożliwił wykluczenie z obliczeń pacjentów, u których występowała marskość wątroby w czasie włączenia do badania. Przy założeniu równego rozkładu pacjentów z CC dla poszczególnych poziomów HBV DNA otrzymane prawdopodobieństwa przeskalowano, tak aby uzyskać wartości dla pacjentów bez początkowej marskości wątroby. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań

Stan zdrowia pacjenta	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC
HBV DNA < 300 kopii/mL	0,02%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	0,10%

W celu uzyskania szukanych wartości dotyczących pacjentów z populacji docelowej, a więc o statusie HBeAg(-), do przedstawionych wyżej wartości zastosowano raportowane w badaniu Chen 2006 wartości hazardu względnego występowania HCC w zależności od statusu HBeAg – grupę referencyjną stanowili pacjenci HBeAg(-) (Tabela 35). Założono, że omawiane wartości HR są niezależne od poziomu HBV DNA.

Tabela 33.
Hazard względne wystąpienia HCC w zależności od statusu HBeAg - Chen 2006

Status	Liczba pacjentów	HR
HBeAg(-)	3088	1,0
HBeAg(+)	565	4,3

Finalnie wyznaczono prawdopodobieństwa występowania HCC u pacjentów z HBeAg(-) z podziałem na wykrywalny i niewykrywalny poziom HBV DNA. Wartości zastosowane w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 34.
Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC w pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań o statusie HBeAg(-) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC
HBV DNA < 300 kopii/mL	0,01%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	0,06%

Ograniczeniem przyjętych powyżej wartości jest założenie o niezależności wartości HR wystąpienia HCC dla statusu HBeAg od poziomu HBV DNA. W związku z tym w analizie wrażliwości rozważono kwartalne prawdopodobieństwo występowania HCC bez uwzględnienia tej wartości HR, a zatem w zależności od poziomu HBV DNA bez podziału na status HBeAg. Poniżej przedstawiono wartości zastosowane w analizie wrażliwości.

Tabela 35.
Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań o statusie HBeAg(-) - wartości uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz 12b)

Stan zdrowia pacjenta	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC
HBV DNA < 300 kopii/mL	0,02%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	0,10%

Poniżej przedstawiono wyniki pozostałych badań w zakresie wystąpienia prawdopodobieństwa HCC u pacjentów z WZW B bez wcześniejszych powikłań.

Tabela 36.
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC – pozostałe badania

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Liczba HCC	Częstość na 100 000 osobolat	Prawd. kwartalne ^a
Chan 2004 [109]	WZW B z genotypem B	157	11	1149	0,26%
	WZW B z genotypem C	216		322	0,08%
	WZW B wszyscy	373		743	0,19%

a) obliczenia własne

Wyniki powyższego badania są spójne z wynikami z badania Chen 2006.

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC

Do wyznaczenia prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u chorych na przewlekłe WZW B z wyrównaną marskością wątroby wykorzystano uśrednione wyniki badań Fattovich 2002 [89] oraz Chen 2007 [90]. W analizie uwzględniono dane dotyczące wystąpienia HCC w grupie pacjentów z WZW B o statusie HBeAg(-) z obecną wyrównaną marskością wątroby. Dane źródłowe z badań Fattovich 2002 oraz Chen 2007 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Częstość występowania HCC u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Badanie	Status	Liczba pacjentów	Średni czas (w latach)	Liczba HCC	Skumulowane prawd.	Prawd. kwartalne ^a
Chen 2007 [90]	HBeAg(-)	65	8,5	12	-	0,54%
Fattovich 2002 [89]	HBeAg(-) HBV DNA (-)-	55	-	-	19,20%	0,53%
	HBeAg(-) HBV DNA(+)	24	-	-	20,90%	0,65%
	HBeAg(-) ^a	79	-	-	19,72%	0,57%

a) obliczenia własne

W badaniu Papatheodoridis 2001 [92] badaną populacją byli pacjenci z CC o statusie HBeAg(-). W badaniu nie określono fazy rozwoju CC. Wydaje się, że wystąpienie HCC u pacjentów z CC w późniejszym stadium jest bardziej prawdopodobne, niż wystąpienie HCC u pacjentów z początkową CC. Z tego względu wyników badania Papatheodoridis 2001 nie uwzględniono w analizie podstawowej. Uwzględniono je natomiast w analizie wrażliwości, prawdopodobnie zawiązując w ten sposób wartości omawianego parametru. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie danych w zakresie wystąpienia HCC u pacjentów z CC.

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC
Analiza podstawowa	CC HBeAg(-)	0,56%
Scenariusz 12b	CC HBeAg(-)	0,90%

Pozostałe badania, w których również raportowano szukane dane, nie zostały uwzględnione w obliczeniach analizy. W badaniach [91, 97, 109, 111, 126–131] nie przedstawiono rozróżnienia wartości prawdopodobieństwa ze względu na status HBeAg. Poniżej przedstawiono wyniki pozostałych badań w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z CC.

Tabela 39.
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC - pozostałe badania

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Liczba osobołat	Średni czas (w latach)	Liczba HCC	Częstość na 100 000 osobołat	Prawd. skumulowane	Prawd. kwartalne ^a
Beasley 1988 [126]	WZW B z CC	40	356	-	8	2 247	-	0,56%
	WZW B z CC genotyp B	22	-	-	11	10 608	-	2,65%
Chan 2004 [109]	WZW B z CC genotyp C	26	-	-		5 147	-	1,29%
	WZW B z CC	48	-	-	11	7 998	-	2,00%
Chen 2006 [91]	WZW B z CC	69	509	-	33	6 482	-	1,62%
Chiararamonte 1999 [127]	WZW B z CC	66	303	4,6	6	1 981	-	0,50%
Di Marco 2004 [111]	WZW B z CC	303	492	1,6	27	5 485	-	1,37%
Ikeda 1998 [128]	WZW B z CC	61	-	-	-	-	29,10%	0,66%
Kato 1994 [129]	WZW B z CC	87	409	4,7	33	8 070	-	2,08%
Kilic 2008 [130]	WZW B z CC	68	257	3,8	9	3 505	-	0,88%
Kobayashi 2006 [131]	WZW B z CC	113	-	-	-	-	46,45%	0,78%
Papatheodoridis 2001 [92]	WZW B z CC	125	750	6	27	3600	-	0,90%
Tong 2006 [97]	WZW B z CC	139	608	4,4	22	3618	-	0,90%

a) obliczenia własne

Wyniki badania Chan 2004 różnią się od wyników badania Fattovich 2002 przyjętych w analizie. Przepuszczalnie wyższe wartości w Chan 2004 wynikają z faktu, że pacjenci mogli być w różnych stadiach zaawansowania. Natomiast wyniki raportowane w pozostałych badaniach są spójne z tymi przyjętymi w analizie podstawowej.

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono badań, w których raportowano prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC. Wydaje się, że wraz z postępowaniem zwłóknienia wątroby wzrasta prawdopodobieństwo występowania HCC. Z tego względu w analizie założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC będzie wyższe, niż analogiczna wartość wśród pacjentów z CC. Do celów estymacji szukanej wartości zastosowano wyniki badania Papatheodoridis 2001 [92], ze względu na fakt, iż w badaniu tym nie określono stopnia zaawansowania wyrównanej marskości wątroby.

Ograniczeniem niniejszego podejścia jest fakt, że badaną populację stanowili pacjenci z wyrównaną marskością wątroby. Z tego względu przyjęte wartości mogą być zaniżone względem rzeczywistego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC. W związku z tym w analizie wrażliwości przeprowadzono

obliczenia przy założeniu maksymalnej wartości prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z CC, na podstawie wyników badania Chan 2004 raportowanych dla populacji pacjentów z przewlekłym WZW B o genotypie B z marskością wątroby (kwartalna wartość prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u tych pacjentów wyniosła 2,65%). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby nie jest zależne od wyrównania czynności wątroby. W obliczeniach przyjęto zatem wartości prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z DC równe prawdopodobieństwu u pacjentów z CC.

W poniższej tabeli przedstawiono dane przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 40.
Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z DC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC
Analiza podstawowa	0,90%
Scenariusz 12b	2,65%
Scenariusz 12a	0,56%

3.5.4. Przeszczep wątroby (LT)

W celu określenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu wątroby (LT) wykorzystano biuletyn Poltransplantu [95], dane o liczebności populacji Polski z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [94]. Dodatkowo skorzystano z danych zastosowanych w analizie ekonomicznej Dakin 2010 [93].

W Polsce dane dotyczące przeszczepów wątroby publikowane są w biuletynie Poltransplantu. Najnowsze wydanie, pochodzące z kwietnia 2012 roku, zawiera dane o przeszczepach wątroby za 2011 rok, dane za lata wcześniejsze zostały uzyskane z poprzednich edycji biuletynu. W biuletynie znajdują się informacje dotyczące liczby przeszczepów wątroby z rozróżnieniem na wskazanie. W poniższej tabeli zaprezentowano dane z biuletynu.

Tabela 41.
Liczba przeszczepów wątroby wraz ze wskazaniem do przeszczepu w Polsce na podstawie danych Poltransplantu

Rok	Wskazanie WZW B ^b	Wskazanie WZW B + HCC	Liczba przeszczepów łącznie
2011	-	-	300
2010	-	-	237
2009 ^a	30	11	236
2008	12	3	245
2007	10	1	196
2006	13	0	200

Rok	Wskazanie WZW B ^b	Wskazanie WZW B + HCC	Liczba przeszczepów łącznie
2005 ^a	16	3	212

a) liczba wskazań dla osób oczekujących na przeszczep wątroby
 b) WZW B rozumiane jako marskość wątroby wywołana przez WZW B

Od roku 2010 raportowana jest jedynie liczba wszystkich przeszczepów wątroby, bez rozróżnienia na wskazanie do wykonania przeszczepu. W związku z tym w analizie zdecydowano się przyjąć uśredniony odsetek przeszczepów ze wskazaniem WZW B z lat 2006–2008 do wyznaczenia liczby przeszczepów w tym wskazaniu w roku 2011. Odsetek ten wynosi 5,5%. W powyższym uśrednieniu nie uwzględniono odsetka przeszczepów z lat 2005 i 2009, gdyż w tych latach wskazania raportowane były dla liczby oczekujących na przeszczepy, a nie dla pacjentów, którzy faktycznie dostali przeszczep.

W niniejszej analizie założono, że LT może zostać wykonany u osób z DC. Z danych Poltransplantu wynika, iż w przeciągu trzech lat dokonano łącznie 4 przeszczepów u pacjentów o wskazaniu HCC, w związku z tym uznano, że prawdopodobieństwo LT u pacjentów z HCC jest zaniedbywalne). W celu oszacowania rocznego prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu na podstawie danych dotyczących rocznej liczby przeszczepów w Polsce niezbędne było oszacowanie dodatkowo liczby pacjentów, u których przeszczep może zostać wykonany.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu wątroby wykorzystano liczbę ludności Polski powyżej 18. roku życia w roku 2011. Założono (zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia), że rozpowszechnienie WZW B w populacji ogólnej wynosi 1,5% [132]. Podczas przeprowadzonej analizy badań obserwacyjnych dotyczącej odsetka osób z marskością wątroby (rozdz. 3.1) poszukiwano również rozpowszechnienia DC. W ramach przeszukania nie odnaleziono właściwych danych. W kolejnym kroku przeszukano analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego (rozdz. 14.3). Jedynym odnalezionym w ten sposób źródłem danych o rozpowszechnieniu DC i HCC okazała się analiza ekonomiczna Dakin 2010 [93]. Metodyka wyznaczania prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu wątroby w tej analizie jest taka sama, jak w niniejszej analizie. Odsetek osób kwalifikujących się do przeszczepu wątroby spośród wszystkich chorych na przewlekłe WZW B oszacowany został na 1,40% i odnosi się do rozpowszechnienia DC i HCC wśród osób z przewlekłym WZW B w Wielkiej Brytanii. Przy szacowaniu powyższej wartości nie wyróżniono pacjentów o statusie serologicznym HBeAg(-) (odsetek uwzględnia zarówno pacjentów HBeAg(+), jak i HBeAg(-)). Uwzględniając powyższe informacje wyznaczono prawdopodobieństwo przeprowadzenia LT.

Poniżej (Tabela 42) przedstawiono dane z GUS oraz prawdopodobieństwo przeprowadzenia LT przyjęte w analizie.

Tabela 42.
Prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów z DC

Populacja	Odsetek	Liczebność
Populacja całkowita	-	38 538 477
Osoby powyżej 18. roku życia	-	31 391 896
Przewlekłe WZW B	1,5%	470 878
DC lub HCC u pacjentów z WZW B	1,40%	6 592
Kwartalne prawdopodobieństwo LT	-	0,06%

3.5.5. Zgon u pacjentów z przewlekłym WZW B bez powikłań

W wyniku przeszukania odnaleziono dwa badania, w których oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B (Iloeje 2007 [96] oraz Chen 2005 [133]). W badaniu Chen 2005 nie rozróżniono pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA, dlatego nie uwzględniono tego badania w analizie podstawowej. W obu badaniach podawano liczbę zgonów w zależności od przyczyny (HCC, związanej z przewlekłym WZW B lub marskością oraz niezwiązanej z chorobami wątroby).

Celem badania Iloeje 2007 [96] była analiza przeżywalności w okresie 14 lat od zdiagnozowania chorych na WZW B z uwzględnieniem poziomu markera HBV DNA. Do badania włączono 873 pacjentów z niewykrywalnym poziomem markera HBV DNA (poniżej 300 kopii/mL) oraz 2780 pacjentów z wykrywalnym poziomem markera HBV DNA (powyżej 300 kopii/mL). W analizie wykorzystano dane dotyczące zgonów pacjentów niezwiązanych z HCC ani innymi powodami związanymi z przewlekłą chorobą wątroby lub marskością. Postępowanie takie uzasadnione jest osobnym modelowaniem śmiertelności związanej z marskością i HCC. W poniższej tabeli (Tabela 43) przedstawiono dane źródłowe z badania Iloeje 2007.

Tabela 43.
Zgony u pacjentów z przewlekłym WZW B - Iloeje 2007

Poziom HBV DNA [kopie/mL]	Liczba pacjentów	Liczba osobolat	Liczba zgonów				Częstość na 100 000 osobolat			
			Wszystkie	HCC	Przewlekłe WZW B lub CC/DC	Inne	Wszystkie	HCC	Przewlekłe WZW B lub CC/DC	Inne
<300	873	10 996,5	73	8	1	64	664	73	9	582
300–9999	1161	14 636,8	80	7	7	66	547	48	48	451
10 000–99 999	643	8 055,6	53	14	6	33	658	174	75	410
100 000–999 999	349	4 193,4	62	29	6	27	1479	692	143	644
≥1 mln	627	7 479,3	120	61	20	39	1604	816	267	521

Na podstawie badania Iloeje 2007 otrzymano, że kwartalne prawdopodobieństwo zgonu z powodów niezwiązanych z HCC i CC/DC u pacjentów z przewlekłym WZW B i poziomem HBV DNA poniżej 300 kopii/mL wynosi 0,15%, natomiast u pozostałych pacjentów (HBV DNA \geq 300 kopii/mL) 0,12%. Do wyników tych zastosowano wartości hazardu względnego występowania zgonu w zależności od statusu HBeAg (grupę referencyjną stanowili pacjenci HBeAg(-), patrz Tabela 44).

Tabela 44.
Hazard względny zgonu w zależności od statusu HBeAg, dane z badania Iloeje 2007

Status	Liczba pacjentów	HR			
		Wszyscy	HCC	CHB lub CC/DC	Inne
HBeAg(-)	3088	1,0	1,0	1,0	1,0
HBeAg(+)	565	1,9	3,3	2,2	1,0

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że śmiertelność pacjentów z przewlekłym WZW B bez powikłań jest taka sama, jak w populacji ogólnej Polski. Możliwe jest bowiem, że śmiertelność pacjentów z przewlekłym WZW B bez powikłań nie jest zawyżona względem populacji ogólnej, zaś wzrost śmiertelności u pacjentów z przewlekłym WZW B związany jest z długookresowymi powikłaniami wątrobowymi. Do celów oszacowania śmiertelności w populacji ogólnej Polski zastosowano dane z tablic trwania życia prezentowanych przez GUS [134]. Dane kwartalne wyznaczono na podstawie prawdopodobieństwa rocznego oszacowanego w populacji osób w wieku 46–58 lat, jako średniego wieku analizowanego w publikacji Iloeje 2007. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 45.
Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu
Analiza podstawowa	HBV DNA < 300 kopii/mL	0,15%
	HBV DNA \geq 300 kopii/mL	0,12%
Scenariusz 13b	x	0,19%

3.5.6. Zgon z powodu CC

W wyniku przeszukania odnaleziono 7 publikacji, w których raportowano prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B z CC (Beasley 1988 [126], De Jongh 1992 [98], Fattovich 2002 [89], Iloeje 2007 [96], Kilic 2008 [130], Kobayashi 2006 [131], Tong 2006 [135]). W czterech [96, 97, 126, 130] spośród odnalezionych publikacji podawano liczbę zgonów w zależności od przyczyny (HCC, związanej z przewlekłym WZW B lub marskością oraz niezwiązanej z chorobami wątroby), natomiast w pozostałych trzech wyniki zostały przedstawione w formie krzywych przeżycia.

Z uwagi na charakter modelu szukano ryzyka zgonu z rozróżnieniem na pacjentów z CC, DC i HCC. W związku z tym wyników trzech publikacji [89, 98, 131] nie uwzględniono w obliczeniach ze względu na fakt, iż w badaniach tych nie określono powodu wystąpienia zgonu. W obliczeniach nie uwzględniono również wyników badania Beasley 1998, w którym badano ryzyko zgonu u mężczyzn zatrudnionych w sferze budżetowej. Według autorów badania, osoby takie charakteryzują się lepszym zdrowiem niż populacja ogólna (a więc ryzyko zgonu może być zaniżone). W badaniu Kilic 2008 wszystkie zgony związane były z HCC lub marskością wątroby, w związku z tym badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy.

Tabela 46.
Zgony u pacjentów z CC

Publikacja	Liczba pacjentów	Liczba osobolat ^a	Liczba zgonów				Częstość na 100 000 osobolat ^a			
			Wszystkie	HCC	Przewlekłe WZW B lub CC/DC	Inne	Wszystkie	HCC	Przewlekłe WZW B lub CC/DC	Inne
Iloeje 2007 [96]	69	609,7	38	26	8	4	6233	4262	1312	656
Beasley 1988 [126]	40	356,0	17	7	8	2	4775	1966	2247	562
Kilic 2008 [130]	68	280,6	13	3	10	0	4634	1069	3564	0
Tong 2006 [135]	139	608,1	59	20	38	0	9703	3289	6249 ^b	0

a) obliczenia własne

b) wg informacji zawartych w dyskusji badania wartość ta powinna wynosić około 3900

Do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu u pacjentów z CC zastosowano wyniki badania Iloeje 2007 [96]. W badaniu tym przedstawiono prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B z rozróżnieniem na pacjentów z marskością i bez marskości wątroby. Do badania włączono 3931 pacjentów HBsAg seropozytywnych. Spośród tych pacjentów u 69 zdiagnozowano marskość wątroby. Średni czas obserwacji wynosił 12,5 roku. W trakcie badania czterech pacjentów z marskością wątroby zmarło z przyczyn niezwiązanych z przewlekłym WZW B oraz ośmiu pacjentów zmarło z powodów związanych z przewlekłą chorobą wątroby lub marskością wątroby innych niż HCC. W obliczeniach analizy uwzględniono sumę zgonów z obu wymienionych powodów. Przyjęta wartość może być zawyżona ze względu na fakt, że wśród pacjentów, u których zgon wystąpił z powodu WZW B lub marskości wątroby, nie wyróżniono pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (zgony u pacjentów z DC naliczane są w analizie oddzielnie). Ze względu na to w analizie wrażliwości (scenariusz 13a) do obliczeń wykorzystano prawdopodobieństwo zgonu pacjenta wyznaczone na podstawie liczby zgonów niezwiązanych z HCC i marskością wątroby (dane w Tabeli 48).

Populacją docelową analizy są pacjenci z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-), w związku z tym w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu u tych pacjentów z CC wykorzystano dane dotyczące hazardu względnego (HR) wystąpienia zgonu w zależności od statusu HBeAg (Tabela 47).

Tabela 47.
Hazard względny zgonu w zależności od statusu HBeAg - Iloeje 2007

Status	Liczba pacjentów	HR			
		Wszyscy	HCC	Przewlekłe WZW B lub CC/DC	Inne
HBeAg(-)	3088	1,0	1,0	1,0	1,0
HBeAg(+)	565	1,9	3,3	2,2	1,0

Po uwzględnieniu powyższych wyników obliczono kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u pacjentów z marskością wątroby o statusie HBeAg(-). Wyznaczona wartość wynosi 0,44%.

W analizie wrażliwości (scenariusz 13b) do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby skorzystano z wyników badania Tong 2006 [135]. W badaniu tym przedstawiono prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z następujących grup: nieaktywna postać choroby, przewlekłe WZW B oraz marskość wątroby). Wyniki badania Tong 2006 odbiegają od wyników pozostałych badań w zakresie śmiertelności pacjentów. Raportowany średni czas obserwacji w całym badaniu jest większy, niż czas obserwacji w każdej z rozważanych podgrup pacjentów. Poddaje to w wątpliwość otrzymane wyniki. W dyskusji badania, przedstawiono jednak roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodów związanych z wątrobą innych niż HCC na poziomie 3,9%. Zbliżony odsetek można otrzymać, wyliczając liczbę osobolat dla grupy osób z początkową marskością wątroby, używając średniego czasu obserwacji w całym badaniu. Tak uzyskany odsetek jest zbliżony do wyników pozostałych dwóch badań i jednocześnie zauważalnie większy niż otrzymany z publikacji Iloeje 2007. Z uwagi na powyższe niejasności, ale i zgodność z innymi badaniami, zdecydowano się na wykorzystanie wartości uzyskanej z tego badania w analizie wrażliwości.

Poniżej przedstawiono dane zastosowane finalnie w obliczeniach analizy.

Tabela 48.
Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Prawdopodobieństwo zgonu
Analiza podstawowa	0,44%
Scenariusz 13a	0,16%
Scenariusz 13b	0,98%

Poniżej przedstawiono wyniki pozostałych badań, w których raportowano prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B z CC, a których nie uwzględniono w obliczeniach analizy.

Tabela 49.
Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z CC - pozostałe badania

Badanie	Populacja	Wielkość próby	Czas obserwacji [lata]	Prawd. skumulowane	Prawd. kwartalne ^a
De Jongh 1992 [98]	CC HBeAg(-)	34	5,00	3,00%	0,15%
	Pacjenci z WZW B i CC	77	5,00	16,00%	0,87%
Fattovich 2002 [89]	Pacjenci z CC lub DC HBeAg(-) HBV DNA (-)	55	10	14,00%	0,38%
	Pacjenci z CC lub DC HBeAg(-) HBV DNA (+)	24	9,61	42,36%	1,42%
	Pacjenci z WZW B i CC	161	10	32,54%	0,98%
Kobayashi 2006 [131]	Pacjenci z WZW B i CC	113	19,90	58,71%	1,11%

a) obliczenia własne

Powyższe badania nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie w związku z brakiem możliwości wykluczenia zgonów spowodowanych HCC oraz sposobu raportowania wyników (krzywe przeżycia). Niemniej wartości prawdopodobieństw zgonu u pacjentów z CC przedstawione w dwóch z powyższych badań [89, 131] są wyższe niż te raportowane w Lloeeje 2007, natomiast pozostałe badanie [98] przedstawia wyniki zbliżone do przyjętych w analizie.

3.5.7. Zgon z powodu DC

W celu oszacowania wystąpienia zgonu u pacjentów z DC przeanalizowano trzy odnalezione publikacje (Fattovich 2002 [89], Hui 2002 [136], De Jongh 1992 [98]). W żadnej z tych publikacji nie znaleziono danych dotyczących zgonu spowodowanych wyłącznie DC (u części pacjentów mógł rozwinąć się rak wątrobowokomórkowy, który był bezpośrednią przyczyną zgonu, w niniejszej analizie takie zdarzenie rozważano oddzielnie). We wszystkich odnalezionych badaniach wyniki były raportowane w postaci krzywych przeżycia. Metodologię otrzymywania kwartalnego prawdopodobieństwa z krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 2.8.

Spośród odnalezionych badań, jedynie w publikacji De Jongh 1992 wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów o statusie HBeAg(-). W pozostałych badaniach raportowano wyniki niezależnie od statusu HBeAg. Poniżej przedstawiono wyniki odnalezionych badań.

Tabela 50.
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z DC - wyniki odnalezionych badań

Źródło	Populacja	Wielkość próby	Czas obserwacji [lata]	Prawd. skumulowane	Prawd. kwartalne
De Jongh 1992 [98]	Pacjenci z WZW B i DC, HBeAg(-)	10	5,00	72,00%	6,17%
	Pacjenci z WZW B i DC	21	5,00	86,00%	9,36%

Źródło	Populacja	Wielkość próby	Czas obserwacji [lata]	Prawd. skumulowane	Prawd. kwartalne
Fattovich 2002 [89]	Pacjenci z WZW B i DC	33	7,45	79,20%	5,13%
Hui 2002 [136]	Pacjenci z WZW B i DC	96	2,00	20,83%	2,88%

Wyniki badania De Jongh 1992 znacząco odbiegają od wyników pozostałych badań. Wynikać to może z dwóch faktów: badanie to przeprowadzono na najmniejszej grupie pacjentów oraz jest badaniem najstarszym. Czynniki te mogą mieć wpływ na zawyżoną śmiertelność w porównaniu do pozostałych badań, w związku z czym nie zdecydowano się na włączenie tej publikacji do analizy podstawowej. W analizie podstawowej przyjęto wyniki badania Fattovich 2002 (ze względu na fakt, iż wyniki tego badania wykorzystano do szacowania wartości innych parametrów modelu), zaś wartość raportowaną w badaniu De Jongh 1992 zastosowano w analizie wrażliwości jako wartość jedynie dla HBeAg(-). Poniżej przedstawiono wartości zastosowane w analizie.

Tabela 51.
Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia zgonu u pacjentów z DC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu
Analiza podstawowa	5,13%
Scenariusz13b	6,17%

3.5.8. Zgon z powodu HCC

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z HCC. W związku z tym, w kolejnym kroku przeszukano analizy ekonomiczne odnalezione w ramach niniejszego opracowania (patrz rozdz. 14.3) pod kątem danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w tej grupie pacjentów. Dokonano również niesystematycznego przeglądu zasobów internetowych pod kątem epidemiologii i leczenia raka wątrobowokomórkowego.

Analizy ekonomiczne, w których modelowane jest prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z HCC opierały na siedmiu źródłach pierwotnych. Dodatkowo odnaleziono jedno badanie, na wyniki którego powoływała się polska publikacja dotycząca epidemiologii i leczenia HCC odnaleziona na stronach Państwowego Zakładu Higieny (Małkowski 2006 [137]). Poniżej przedstawiono odnalezione dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z HCC (Tabela 52).

Tabela 52.
Charakterystyka źródeł oceniających prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z HCC

Źródło pierwotne	Publikacje, w których powoływano się na źródło	Państwo	Roczne prawd.
Bolondi 2001 [100]	Veenstra 2007b [138], Wu 2010 [139], Wu 2012 [140]	Włochy	23,30%

Źródło pierwotne	Publikacje, w których powoływano się na źródło	Państwo	Roczne prawd.
Taiwan Cancer Registry and Death Registry [141]	Sullivan 2007 [142], Vanagas 2010 [143], Veenstra 2008b [144], Wiens 2011 [145]	Tajwan	37,20%
Boring 1993[146]	Shepherd 2006 [147], Takeda 2007 [148], Veenstra 2007a [149]	USA	56,00%
Department of Human Services South Australian Cancer Registry Data [150]	Crowley 2000 [151], Crowley 2002 [152]	Australia	84,30%
SEER Web Site [153]	Enriquez 2007 [154]	USA	67,30%
Statistics Canada. Complete life table [155]	He 2012 [156]	Kanada	26,18%
Llovet 1999 [157] Villa 2000 [158]	Kanwal 2005 [159], Kanwal 2006 [160]	Hiszpania Włochy	43,30%
Yang 2003 [99]	Maikowski 2006 [137]	Chiny	14,19%

Do oceny prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów HCC wykorzystano badanie Yang 2003 [99]. Celem badania była ocena zmian klinicznych aspektów pierwotnego raka wątroby na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat. W tym celu do badania włączono 3250 pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby, których wyniki kliniczne porównywano z wynikami klinicznymi 3254 pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby sprzed trzydziestu lat. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki pacjentów z grupy badanej. Spośród pacjentów włączonych do badania 81% miało WZW B, natomiast badania patologiczne wykazały obecność HCC u 91,8% przebadanych pacjentów (badania patologiczne przeprowadzono w 1912 przypadkach, bez względu na HBV). W związku z tym uznano, że prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC zostanie przyjęte na poziomie raportowanego zgonu dla pierwotnego raka wątroby. W badaniu pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy ze względu na stopień zaawansowania choroby: wczesny, średniozaawansowany lub zaawansowany.

W związku z czasem podwojenia masy nowotworu (średnio 4–6 miesięcy), zaleca się wykonywanie badań profilaktycznych co 6 miesięcy [137]. Zgodnie z programem leczenia, monitorowanie pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce pod kątem wystąpienia HCC następuje w odstępie 48 tygodni, w związku z tym uznano za niezasadne przyjęcie w analizie przeżycia określonego dla grupy z wczesnym HCC i przyjęto wynik dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu. Poniżej (Tabela 53) przedstawiono dane źródłowe z badania Yang 2003.

Tabela 53.
Zgony u pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby - Yang 2003

Pierwotny rak wątroby	Liczba pacjentów	Średni czas obserwacji (w latach)	Skumulowane prawdopodobieństwo	Prawd. kwartalne
Wczesny	972	5,0	40,90%	2,60%
Średniozaawansowany	1674	5,0	76,50%	6,98%
Zaawansowany	604	3,0	99,70%	38,37%
Razem	3250	5,0	67,50%	5,46%

a) obliczenia własne

Celem badania Bolondi 2001 [100] było porównanie przeżycia pacjentów z HCC w dwóch grupach. Pierwszą grupę stanowili pacjenci z marskością wątroby, u których wdrożono program monitorowania stanu zdrowia oraz leczenie HCC w momencie diagnozy. Drugą grupą byli pacjenci, u których wykryto HCC (nie byli oni wcześniej monitorowani). Do badania włączono łącznie 417 pacjentów (313 w grupie pierwszej oraz 104 w grupie drugiej). Wśród 313 pacjentów, u 17,6% występowało WZW B, a HCC zdiagnozowano u 61 osób, których poddano analizie przeżycia. Z tego względu badania nie uwzględniono w analizie podstawowej. Jego wyniki wykorzystano do analizy wrażliwości (scenariusz 13b).

Poniżej (Tabela 54) przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie w zakresie prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z HCC.

Tabela 54.
Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z HCC - wartości zastosowane w analizie

Scenariusz	Prawdopodobieństwo
Analiza podstawowa	5,46%
Scenariusz 13b	7,78%

Wyniki pozostałych odnalezionych źródeł danych [141, 146, 150, 153, 155, 157, 158] odrzucono. Powodem nieuwzględnienia badania Llovet 1999 [157] oraz Villa 2000 [158] była niezgodność populacji - badania dotyczyły pacjentów z nieoperacyjnym HCC (stąd wartość prawdopodobieństwa zgonu wysoka w porównaniu do wartości w pozostałych publikacjach). Nie uwzględniono danych z rejestrów nowotworów oraz tablic demograficznych [141, 146, 150, 155] - dostarczały informacji o prawdopodobieństwie zgonu pacjentów z rakiem wątroby ogółem (bez wyróżnienia HCC czy pacjentów z WZW B).

3.5.9. Pacjenci po LT

Do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu po przeszczepie wątroby wykorzystano dane Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR) [101], badania Krawczyk 2012 [161] oraz biuletynu Poltransplantu [95].

Europejskie dane o przeszczepach wątroby pochodzą ze 145 ośrodków transplantacyjnych w 25 państwach i zbierane są od 1968 roku. Informacje o ponad 76% ze 85 446 przeszczepów pochodzą z największych państw europejskich: Wielkiej Brytanii, Niemiec, Francji, Hiszpanii i Włoch. W rejestrze raportowane są między innymi dane z czterech polskich centrów transplantacyjnych, obejmujące 1346 przeszczepów wątroby, co stanowi 1,6% danych z rejestru ELTR. Dane gromadzone w rejestrze uwzględniają aspekty takie jak: wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczyna zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne.

Krzywe dotyczące przeżycia po przeszczepie wątroby prezentowane na stronie internetowej ELTR przedstawiają dane z okresu od stycznia 1988 do grudnia 2010 roku. W przypadku przeszczepów wątroby, dla których wskazaniem była marskość wątroby wywołana przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (niezależnie od typu wirusa), krzywe zostały wyznaczone na podstawie danych o 19 574 przeszczepach. Z danych zaprezentowanych w rejestrze wynika znaczne zróżnicowanie przeżycia po przeszczepie wątroby ze względu na wskazanie do przeszczepu (Tabela 55).

Tabela 55.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie	Przeżywalność 1-roczną	Przeżywalność 3-letnią	Przeżywalność 5-letnią	Przeżywalność 10-letnią
Wirusowe zapalenie wątroby	82%	74%	69%	59%
Pierwotna marskość żółciowa	86%	83%	80%	71%
Ostra niewydolność wątroby	70%	67%	63%	58%
Rak wątroby	82%	66%	59%	46%

W Polsce dane dotyczące przeszczepów wątroby publikowane są w biuletynie Poltransplantu. Najnowsze wydanie, pochodzące z kwietnia 2012 roku, zawiera dane o przeszczepach wątroby z lat 1998–2011. W biuletynie przeżycie biorców prezentowane jest osobno w zależności od tego, czy dawcą była osoba zmarła, czy żywa. Dane prezentowane są łącznie dla wszystkich LT, niezależnie od wskazania do przeszczepu.

Tabela 56.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie danych Poltransplantu

Czas [miesiące]	Dawcy żywi		Dawcy zmarli	
	Liczba osób objętych obserwacją	Przeżycie biorcy	Liczba osób objętych obserwacją	Przeżycie biorcy
3	187	176	1700	1480
12	176	163	1564	1314
36	134	118	917	695
60	93	82	551	366

Na podstawie tak zaprezentowanych danych można skonstruować krzywe przeżycia, jednak duży odsetek obserwacji cenzorowanych oraz niezgodności w liczbie osób obserwowanych (osób obserwowanych przez 1 rok jest więcej niż osób, które przeżyły 3 miesiące) mogą powodować błędy oszacowania. Ze względu na powyższe ograniczenia, w analizie podstawowej uwzględniono dane prezentowane przez ELTR, pomimo faktu, że uwzględniają populację pacjentów pochodzących w większości z państw bardziej rozwiniętych niż Polska (co może mieć wpływ na przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby). W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu polskich danych dotyczących przeżycia pacjentów po przeszczepie wątroby raportowanych przez Poltransplant.

Śmiertelność okołoperacyjna

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono polskie badanie Krawczyk 2012 [161]. Celem tego badania było określenie prawdopodobieństwa zgonu okołoperacyjnego przy LT. Do badania włączono 944 pacjentów, u których wykonano łącznie 1000 transplantacji (55 reoperacji oraz 2 ponowne reoperacje) w okresie od 1994 do 2011 roku. Poniżej przedstawiono wyniki badania Krawczyk 2012 (Tabela 57).

Tabela 57.
Prawdopodobieństwo zgonu okołoperacyjnego przy LT - Krawczyk 2012

Czas zgonu	Lata							
	94'-97'	98'-99'	00'-01'	02'-03'	04'-05'	06'-07'	08'-09'	10'-11'
Do 30 dni po przeszczepie	31,3%	26,1%	17,3%	10,3%	2,2%	9,8%	8,6%	6,6%
W trakcie operacji	6,3%	8,7%	4,0%	0,8%	0,0%	0,0%	1,1%	0,0%

Z danych zaprezentowanych w badaniu wynika, że śmiertelność pacjentów w czasie miesiąca od przeprowadzenia LT jest podwyższona. Z tego względu w analizie zdecydowano się na uwzględnienie śmiertelności okołoperacyjnej związanej z wykonaniem LT.

Na przestrzeni lat ryzyko zgonu okołoperacyjnego zmalało (w przypadku zgonów w trakcie operacji do zera). W niniejszej analizie wykorzystano prawdopodobieństwo zgonu z lat 2010–2011 do śmiertelności okołoperacyjnej, w związku z czym należało skorygować krzywe przeżycia raportowane przez ELTR o tak uwzględnioną wartość. Krzywe skorygowano poprzez przesunięcie krzywej przeżycia w górę proporcjonalnie do śmiertelności okołoperacyjnej. Następnie, zgodnie z metodyką dotyczącą krzywych przeżycia zaprezentowaną w rozdziale 2.8, z przeskalowanego prawdopodobieństwa 10-letniego przeżycia uzyskano prawdopodobieństwo kwartalne. W analogiczny sposób śmiertelność okołoperacyjną uwzględniono dla danych z Poltransplantu wykorzystanych w analizie wrażliwości. W przypadku danych polskich wykorzystano śmiertelność 5-letnią. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości prawdopodobieństw przeżycia przed i po przesunięciu krzywej.

Tabela 58.
Prawdopodobieństwa przeżycia po przeszczepie wątroby - przesunięcie

Źródło	Przeżycie skumulowane z ostatniego punktu czasowego	Przeżycie po uwzględnieniu śmiertelności okołoperacyjnej
ELTR	59,00%	63,17%
Poltransplant	66,42%	71,12%

Prawdopodobieństwa kwartalne wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów po przeszczepie wątroby

Parametr	Scenariusz	Prawdopodobieństwo zgonu
Śmiertelność okołoperacyjna	Analiza podstawowa	6,60% ^a
Śmiertelność po przeszczepie	Analiza podstawowa	1,14% ^b
	Scenariusz 13b	1,69% ^b

a) dane dotyczące śmiertelności okołoperacyjnej dotyczą 1 miesiąca po wykonaniu LT

b) prawdopodobieństwo kwartalne

3.5.10. Podsumowanie danych dotyczących prawdopodobieństw zdarzeń uwzględnionych w modelu

W wyniku opisanego w niniejszym rozdziale postępowania uzyskano odpowiednie kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych powikłań u pacjentów w zależności od przebiegu choroby. Na ich podstawie określono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w analizie. Wartości odpowiednich parametrów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta

Stan zdrowia pacjenta	CC	DC	HCC	LT	Zgon
HBV DNA < 300 kopii/mL	0,08%	-	0,01%	-	0,15%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	0,25%	-	0,06%	-	0,12%
CC	-	0,40%	0,56%	-	0,44%
DC	-	-	0,90%	0,06%	5,13%
HCC	-	-	-	-	5,46%
LT	-	-	-	-	6,60%
PostLT	-	-	-	-	1,14%

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z analizowaną jednostką chorobową (przewlekłe WZW B bez powikłań, wyrównana/niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, stan po przeszczepie wątroby) przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych. Szczegółowy opis przeszukania oraz charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.1.2).

Finalnie w obliczeniach analizy skorzystano z wyników dwóch badań: Levy 2008 [33] oraz Woo 2012 [34].

W badaniu Levy 2008 [33] przeprowadzono oszacowanie użyteczności stanów zdrowia za pomocą metody loterii (SG). Do badania włączono 534 pacjentów z przewlekłym WZW B oraz 600 osobową reprezentatywną grupę populacji ogólnej. Pacjenci włączeni do badania pochodzili z 6 państw: Stanów Zjednoczonych, Kanady, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Hongkongu oraz Chin. W publikacji przedstawiono zarówno skumulowane wyniki dla wszystkich pacjentów, jak i rezultaty uwzględniające podział pacjentów ze względu na kraj pochodzenia. Ze względu na sposób prezentacji danych (wyniki łączne przedstawione w postaci numerycznej, wyniki dla poszczególnych państw przedstawione w postaci graficznej), biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu nie uczestniczyli respondenci z Polski, w dalszej części analizy skupiono się na wynikach łącznych niezależnie od kraju pochodzenia.

W badaniu Woo 2012 [34] użyteczności stanów zdrowia szacowano za pomocą różnych metod, w tym przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D oraz metody SG. W badaniu brało udział 433 pacjentów z przewlekłym WZW B. Wśród nich, 79 pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby, 7 pacjentów miało niewyrównaną marskość wątroby, u 23 pacjentów występował rak wątrobowokomórkowy, a 30 pacjentów miało przeprowadzony przeszczep wątroby.

Poniżej przedstawiono wyniki omawianych badań w zakresie rozważanych użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 61.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w obliczeniach - wartości średnie

Stan zdrowia	Levy 2008 - zdrowi (SG)	Levy 2008 - chorzy (SG)	Woo 2012 - chorzy (SG)	Woo 2012 - chorzy (EQ-5D)
Przewlekłe WZW B	0,77	0,68	0,89	0,92
CC	0,80	0,69	0,87	0,88
DC	0,35	0,35	0,82	0,73
HCC	0,41	0,38	0,84	0,81
Po LT - pierwszy rok	0,65	0,57	0,86	0,84
Po LT - kolejne lata	0,76	0,67		
Obecny stan zdrowia	0,87	0,70	x	x

Wyniki obu badań są zbieżne w zakresie preferencji kardynalnych, natomiast znacząco się różnią, biorąc pod uwagę wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia - wyniki badania Woo 2012 są znacznie wyższe, niż wyniki badania Levy 2008. W obrębie badania wyniki uzyskane różną metodyką (w badaniu Woo 2012 EQ-5D i SG, w badaniu Levy 2008 populacja zdrowych i populacja chorych) są zbieżne. Autorzy badania Woo 2012 odnoszą się do różnic pomiędzy uzyskanymi wynikami, a wynikami badania Levy 2008, wskazując różnice metodyczne uzyskanych wyników – w badaniu Levy 2008 pacjenci oceniali hipotetyczne stany zdrowia, zaś w badaniu Woo 2012 chorzy z danych stanem zdrowia oceniali jego użyteczność.

W celu wyboru danych do analizy podstawowej, zdecydowano się na zestawienie wyników powyższych publikacji z wynikami innych badań, w których oceniano użyteczności stanów zdrowia za pomocą EQ-5D (nie odnaleziono innych badań, w których stosowano metodę SG). Poniżej przedstawiono zestawienie wyników zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 62.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - wartości z publikacji włączonych do analizy

Publikacja	Metoda oceny	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Kim 2012 [162]	EQ-5D	Przewlekłe WZW B, rozpoczęcie terapii AN lub terapii ratunkowej ^b	0,84
		Przewlekłe WZW B, po 24 tygodniach terapii	0,94
Ong 2008 ^c [163]	EQ-5D	Bezobjawowe WZW B	1,00
		Przewlekłe WZW B	1,00
		CC	1,00
		DC	0,85
		HCC	0,83
		Post-LT	0,85
Ratcliffe 2002 ^a [164]	EQ-5D	Przed LT	0,53
		3 miesiące po LT	0,57

a) ze względu na różne sposoby prezentacji danych, nie zestawiono wyników dla późniejszych okresów obserwacji (do 24 miesiąca po LT)

b) z uwzględnieniem pacjentów z CC oraz HCC

c) wartości podane w formie median

Wyniki badania Ratcliffe 2002 są zbieżne z wynikami badania Levy 2008, zaś wyniki badania Kim 2012 są zbliżone do wyników badania Woo 2012. W przypadku wyników prezentowanych w badaniu Ong 2008, raportowane wartości median użyteczności poszczególnych stanów zdrowia są zbliżone do wartości median uzyskanych w badaniu Woo 2012.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [20], zalecane jest wykorzystanie pośrednich metod pomiaru preferencji, co wskazywałoby na zastosowanie w analizie podstawowej wyników badania Woo 2012 dotyczących kwestionariusza EQ-5D. Również przeprowadzona walidacja wskazuje więcej źródeł danych, których wyniki są zbieżne z danymi raportowanymi w tej publikacji. Niemniej jednak, wyniki badania Woo 2012 wskazują na relatywnie wysokie wartości użyteczności stanów zdrowia powszechnie uważanych za ciężkie (dla HCC wartość użyteczności z badania Woo 2012 wynosi 0,81, podczas gdy norma

użyteczności w populacji ogólnej w Polsce wynosi 0,91 - na podstawie badania Golicki 2010 [165]). Pomimo wiarygodności metodycznej badania Woo 2012 wydaje się, że wyniki w nim przedstawione są zawyżone względem przypuszczalnych wyników możliwych do uzyskania w populacji pacjentów z badanymi stanami zdrowia. Z tego względu w analizie podstawowej do obliczeń przyjęto wartości uzyskane na podstawie wyników badania Levy 2008. Ze względów metodycznych, przyjęto wyniki oszacowane w populacji ogólnej - zgodnie z wytycznymi AOTM pomiaru preferencji powinno dokonywać się w populacji ogólnej. Wyniki badania Woo 2012 zastosowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości. W probabilistycznej analizie wrażliwości dla użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zastosowano rozkład beta z parametrami wyznaczonymi na podstawie wyników badania Levy 2008. W sytuacji, w której wartości użyteczności są odległe od 0, rozkład beta dobrze aproksymuje modelowaną zmienną dla użyteczności stanów zdrowia [23].

W celu oszacowania użyteczności stanu zdrowia pacjentów, u których leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia remisji, skorzystano z danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia osób w populacji ogólnej. Wartość tę oszacowano na podstawie wyników badania Golicki 2010 [165]. Ze względu na fakt, że wartość ta jest niższa od wartości dla przewlekłego WZW B bez powikłań z badania Woo 2012, w analizie wrażliwości dotyczącej wartości użyteczności dla stanu remisja przyjęto wartość 1 odpowiadającą pełnemu zdrowiu.

Do wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie przedziałów ufności, skorzystano z założenia, że użyteczności stanów zdrowia przyjmują rozkład normalny - przy takim założeniu wyznaczane były przedziały ufności w badaniu źródłowym. Dane dotyczące błędu standardowego przyjmowanego w probabilistycznej analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 14.2.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w obliczeniach analizy.

Tabela 63.
Użyteczności stanów zdrowia - wartości zastosowane w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa średnia [CI95%]	Analiza wrażliwości średnia
Przewlekłe WZW B	0,77 [0,76–0,79]	0,92
Remisja	0,91 [0,90–0,92]	1,00
CC	0,80 [0,79–0,82]	0,88
DC	0,35 [0,33–0,37]	0,73
HCC	0,41 [0,39–0,43]	0,81
Po LT - pierwszy rok	0,65 [0,63–0,67]	0,84
Po LT - kolejne lata	0,76 [0,75–0,78]	

3.7. Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (ETV, LAM, ADV, TDF), koszty monitorowania terapii, koszty hospitalizacji oraz koszty leczenia powikłań WZW B (wyrównanej i niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego).

3.7.1. Koszty leków

Koszty leków uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych [17, 18]. Proponowana przez Producenta cena zbytu netto dla entekawiru 0,5 mg [REDACTED]

Poniżej przedstawiono dane dotyczące kosztów leków uwzględnione w analizie (za wyjątkiem wysokości limitu dla opakowania entekawiru w dawce 0,5 mg dziennie).

Tabela 64.
Ceny jednostkowe opakowań leków – aktualny wykaz leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit	Poziom odpłatności
Adefowiri dipivoxilum	Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990 009596	1051.1, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - adefowir	1814,4	1923,26	1923,26	bezpłatne
Entekawirum	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990 619177	1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674	1774,44	887,22	bezpłatne
Entekawirum	Baraclude, tabl., 1 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990 619191	1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674	1774,44	1774,44	bezpłatne
Lamivudinum	ZEFFIX, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990 479610	1067.0, Lamivudinum	225,7	239,24	239,24	bezpłatne
Tenofowiri disoproxilum fumaratum	Viread, tabl. powl., 245 mg	30 tabl.	5909990 009589	1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna	1591,92	1687,44	1687,44	bezpłatne

UCZ – urzędowa cena zbytu
CHB – cena hurtowa brutto

Na uwagę zasługuje fakt, iż w aktualnym wykazie leków refundowanych entekawir w dawce 0,5 mg oraz entekawir w dawce 1 mg należą do wspólnej grupy limitowej przy takiej samej podstawie limitu za 1 mg wyznaczonej na podstawie wyceny dawki 1 mg. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B [17, 18], entekawir w dawce 0,5 mg wskazany jest u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydydów, zaś entekawir w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów uprzednio leczonych analogami nukleozydów/nukleotydydów, przy czym wskazania rejestracyjne [1] precyzują dodatkowo, że dawka entekawiru 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ze względu na wskazania do stosowania, dawka 1 mg i dawka

0,5 mg entekawiru nie powinny być wyceniane zgodnie z tą samą podstawą limitu za 1 mg, gdyż obie dawki stosowane są jako dawki dzienne u różnych pacjentów. Różne koszty dawki dziennej leków dla pacjentów w różnym stadium chorobowym nie wydają się być więc uzasadnione. Intencją producenta leku jest zrównanie kosztów obu dawek leku. Ponadto, zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia wydaną podmiotowi odpowiedzialnemu lek stosowany w ramach programu lekowego powinien być wydawany bezpłatnie przy zerowej odpłatności pacjentów. Podstawa limitu w danej grupie limitowej jest zmienna i w przypadku programów lekowych wyznaczana na podstawie najwyższej spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją

W dalszej części analizy założono, że podstawa limitu w grupie limitowej 1051.2 wyznaczana jest w oparciu o koszt dziennej dawki, która wynosi:

- 0,5 mg u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydów,
- 1 mg u pacjentów leczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydów i u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Cena jednostkowa opakowania entekawiru zawierającego 30 tabletek jest niezależna od nasycenia dawki i wynosi 1774,44 zł w 2013 roku. Oznacza to, że wysokość podstawy limitu dla opakowania entekawiru zawierającego 30 dawek dziennych leku (wielkości 1 mg lub 0,5 mg) wynosi 1774,44 zł i jest równa cenie jednostkowej opakowania, niezależnie od wielkości dawki dziennej leku

Ze względu na fakt, że obowiązująca wartość marży hurtowej (wynosząca 6%) jest wartością przejściową, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy docelowej wartości marży hurtowej obowiązującej od 1 stycznia 2014 roku (wynoszącej 5% - scenariusz 15a analizy wrażliwości).

Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych technologii (programy lekowe) do cen leków nie doliczono marży detalicznej.

Poniżej (Tabela 65) przedstawiono podsumowanie założeń jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 65.
Ceny jednostkowe leków - analiza wrażliwości

Scenariusz	VAT	Marża ^a	CZN ETV [zł]	CZN LAM ^b [zł]	CZN ADV ^b [zł]	CZN TDF ^b [zł]	CHB ETV [zł]	CHB LAM [zł]	CHB ADV [zł]	CHB TDF [zł]
Analiza podstawowa	8%	6%								
Scenariusz 15	8%	5%								

CZN – cena zbytu netto
CHB – cena hurtowa brutto
a) marża hurtowa

b) obliczenia własne na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych przy założeniu 8% podatku VAT i 7% marży hurtowej

W przypadku naliczania kosztów drugiej linii leczenia, odpowiednie wartości zostały uśrednione. Do wartości średniej uwzględniono koszty entekawiru, adefowiru i tenofowiru, zaś nie uwzględniono lamiwudyny. Założenie to zostało spowodowane przeszłymi i teraźniejszymi zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B. Pierwotnie analogi nukleotydów/nukleozydów stosowane były w Polsce jedynie u pacjentów po niepowodzeniu/lekooporności na lamiwudynę [166]. Po wprowadzeniu zmian w programie dopuszczających stosowanie w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów entekawiru, adefowiru i tenofowiru u pacjentów HBeAg(+), stosowanie lamiwudyny w tej grupie pacjentów zostało całkowicie wykluczone [17, 18]. W związku z tym założono, że również w przypadku dopuszczenia stosowania wszystkich AN w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów HBeAg(-), stosowanie lamiwudyny w monoterapii nie będzie dopuszczane w programie lekowym. Założono, że lamiwudyna będzie stosowana jedynie w przypadku terapii skojarzonej dwoma AN, a zatem w ostatniej linii leczenia AN. Z tego względu w analizie podstawowej nie uwzględniono lamiwudyny przy wyznaczaniu średniego kosztu dawki dziennej AN w II linii leczenia. Ze względu na fakt, iż wyłączenie lamiwudyny ze stosowania w ramach monoterapii nie jest pewne, w analizie wrażliwości (scenariusz 16) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu lamiwudyny w wyznaczaniu omawianej wartości średniej.

Dla trzeciej linii leczenia AN wyznaczono dzienny koszt terapii ADV + LAM ze względu na fakt, że dla takiej terapii odnaleziono dane dotyczące skuteczności.

Poniżej przedstawiono uśrednione wartości cen leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 66.
Średnie koszty dziennej terapii - wartości zastosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia

Substancja	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej (analiza podstawowa)	Koszt dawki dziennej (scenariusz 16)
ETV	1 mg ^a		59,15 zł
LAM	100 mg		8,54 zł
ADV	10 mg		64,11 zł
TDF	245 mg		56,25 zł
Wartość średnia (terapia II linii)^b		59,83 zł	47,01 zł
Koszt dzienny III linii AN			72,65 zł

a) dawka stosowana w przypadku rozwinięcia lekooporności

b) w przypadku jednokierunkowych analiz wrażliwości dotyczących zmiany marży hurtowej oraz wysokości podatku VAT, zmianie ulegają również wartości średnie kosztu dziennej dawki leków stosowane w kolejnych liniach leczenia AN

3.7.2. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B [17, 18] przy kwalifikacji pacjenta do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów wykonywane są następujące testy diagnostyczne:

- poziom wirerii HBV DNA,
- oznaczenie antygenu HBe,

- oznaczenie przeciwciał anti-HBe,
- wirogram (lekooporność),
- morfologia krwi,
- oznaczenie poziomu AIAT,
- proteinogram,
- czas lub wskaźnik protrombinowy,
- oznaczenie stężenia kreatyniny,
- USG jamy brzusznej,
- biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.

W analizie założono, że w przypadku dopuszczenia stosowania ETV w pierwszej linii u pacjentów HBeAg(-) testy diagnostyczne przeprowadzane w ramach kwalifikacji do leczenia nie ulegną zmianie. Wyżej wymienione procedury nie są rozliczane w ramach odrębnego świadczenia. Z tego względu w analizie założono, że koszty kwalifikacji do terapii są uwzględnione w kosztach monitorowania terapii (tak jak przypuszczalnie ma to miejsce obecnie).

3.7.3. Koszty podania leków

Ze względu na sposób podania leków (leki w formie tabletek podawane są doustnie samodzielnie przez pacjentów) w analizie nie naliczono kosztów podania leków. Założono, że wizyty ambulatoryjne związane z wydaniem leków przeprowadzane są w ramach monitorowania terapii.

3.7.4. Koszt monitorowania terapii

Zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B [17, 18] schemat monitorowania terapii nie jest zależny od rodzaju analogu nukleotydu lub nukleozydu oraz od linii leczenia. Z tego względu w analizie założono, że w przypadku stosowanie ETV w pierwszej linii leczenia u pacjentów HBeAg(-), zasady i wycena monitorowania terapii nie ulegną zmianie. Szczegółowe zasady monitorowania terapii znajdują się w opisie programu leczenia przewlekłego WZW B. Poniżej (Tabela 67) przedstawiono aktualną wycenę monitorowania terapii (na podstawie zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [104].

Tabela 67.
Roczne koszty monitorowania terapii AN

Kod / Źródło	Nazwa	Ryczałt roczny (punkty)	Uwagi	Koszt punktu	Koszt całkowity na rok
5.08.08.0000001	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lamiwudyną	48	rozliczane jednorazowo raz w roku lub rozliczane w częściach	52 zł	2496 zł

Kod / Źródło	Nazwa	Ryczałt roczny (punkty)	Uwagi	Koszt punktu	Koszt całkowity na rok
5.08.08.0000004	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B adefowirem lub entekawirem lub tenofowirem	45	wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1).		2340 zł

W analizie koszty monitorowania naliczane są w każdym cyklu terapii w części odpowiadającej długości cyklu (3 miesiące).

Dodatkowo w analizie uwzględniono również monitorowanie stanu zdrowia pacjentów, którzy nie są leczeni w programie z powodu uzyskania remisji choroby lub z powodu wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. W celu oszacowania kosztów monitorowania stanu zdrowia tych pacjentów skorzystano z danych dotyczących rodzaju i częstotliwości wykonywania badań diagnostycznych w ramach monitorowania pacjentów leczonych analogami nukleozydów lub nukleotydu w ramach programu [17, 18]. Koszty te oszacowano osobno dla pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby oraz pacjentów, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne (pacjenci nieleczeni). Założono, że u pacjentów z remisją choroby, w ramach wizyt u lekarza specjalisty, przeprowadzane są badania kontrolne co 6 miesięcy, natomiast pacjenci nieleczeni badania kontrolne (zlecane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) wykonują co kwartał. Badania kontrolne wykonywane u pacjentów zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Badania kontrolne wykonywane pacjentom w ramach monitorowania po wyłączeniu z programu lekowego

Pacjenci z remisją choroby	Pacjenci nieleczeni
Oznaczenie stężenia kreatyniny	Oznaczenie stężenia kreatyniny
Morfologia krwi	Morfologia krwi
Oznaczenie poziomu ALT	Oznaczenie poziomu ALT
Oznaczenie antygenu HBsAg	-
Oznaczenie antygenu HBeAg	-
Oznaczenie przeciwciał anti-Hbe	-
Poziom wirerii HBV DNA	-
Czas lub wskaźnik protrombinowy	-
Proteinogram	-
Oznaczenie poziomu AFP	-
USG jamy brzusznej	-

Badania wykonywane u pacjentów leczonych paliatywnie rozliczane są w ramach rocznej stawki kapitałowej lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (wynoszącej 96 zł rocznie), zgodnie z wykazem świadczeń gwarantowanych lekarza podstawowej opieki zdrowotnej [102]. Koszt badań kontrolnych

wykonywanych u pacjentów, u których wystąpiła remisja, obliczono na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [103]. Wszystkie wymienione badania rozliczone mogą zostać w ramach wizyty specjalistycznej 4-go typu, której wartość punktowa została oszacowana na 17 punktów NFZ, co przy cenie 10 zł za punkt daje koszt 170 zł za wizytę specjalistyczną.

Roczny koszt monitorowania pacjentów wyłączonych w programie leczenia przewlekłego WZW B zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Roczny koszt monitorowania pacjentów wyłączonych z programu lekowego

Kategoria	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci z remisją choroby
Finansowanie	stawka kapitacyjna lekarza POZ	opieka specjalistyczna
Częstotliwość wykonywania badań	kwartał	pół roku
Koszt badań	w ramach stawki kapitacyjnej	170 zł
Koszt roczny monitorowania pacjentów	96 zł	340 zł
Koszt kwartalny monitorowania	24 zł	85 zł

POZ – podstawowa opieka zdrowotna

3.7.5. Koszt hospitalizacji

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń związanych z hospitalizacją pacjentów w przebiegu WZW B przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70) [104].

Tabela 70.
Koszty hospitalizacji

Kod / Źródło	Nazwa	Punkty	Koszt [PLN/punkt]	Koszt całkowity świadczenia
5.08.06.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł
5.08.06.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł

W badaniach obserwacyjnych dotyczących leczenia przewlekłego WZW B nie odnaleziono danych dotyczących zużycia zasobów. Nie odnaleziono również badań kosztowych dotyczących terapii WZW B w Polsce. W celu identyfikacji danych dotyczących liczby hospitalizacji przypadających na pacjenta w programie leczenia przewlekłego WZW B poszukiwano się danymi sprawozdawczości NFZ dotyczącymi liczby wykonanych świadczeń w ramach poszczególnych programów lekowych (najbardziej aktualne dane dotyczą pierwszego półrocza 2012 roku [167]). Dane te nie umożliwiają wyodrębnienia liczby hospitalizacji w zależności od stosowanej interwencji. Z tego względu w analizie zrezygnowano z naliczania kosztów hospitalizacji.

3.7.6. Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B

W modelu uwzględniono następujące powikłania przewlekłego WZW B:

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

W celu identyfikacji danych kosztowych dotyczących wymienionych stanów chorobowych, przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. 14.1.5). W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano publikację Orlewska 2002 [168], w której opisano wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-efektywności dla porównania różnych strategii terapeutycznych w leczeniu WZW B w Polsce. W publikacji tej nie zostały ocenione koszty związane z leczeniem powikłań związanych z WZW B.

Dodatkowo przeszukano odnalezione polskie analizy ekonomiczne dotyczące leczenia WZW B. W publikacji Orlewska 2008 [169] podano oszacowane wartości kosztów dla zdarzeń rozważanych w modelu. Podane koszty przyjęto na podstawie wyników publikacji Orlewska 2003 [106], w której opisano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla WZW C. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: diagnostyka, leczenie farmakologiczne, konsultacje lekarskie i hospitalizacje (z wyłączeniem kosztów leczenia przeciwwirusowego). Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego zgodnie z wyceną z 2003 roku.

W ramach XV Europejskiej konferencji ISPOR zaprezentowany został abstrakt konferencyjny oraz plakat konferencyjny Kaczor 2012 [105], w którym również zostały ocenione koszty powikłań wątrobowych u pacjentów z WZW C. Do badania zostało włączonych 7 ośrodków w Polsce. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, procedury diagnostyczne, farmakoterapia oraz rehabilitacja (z wyłączeniem kosztów leczenia przeciwwirusowego). W publikacji uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Poniżej przedstawiono wartości kosztowe raportowane w odnalezionych źródłach danych. Wartości z badania Orlewska 2003 zostały zaktualizowane o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia [170] do poziomu z 2012 roku. Ze względu na wstępny charakter wartości wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w roku 2013 [171], nie zastosowano ich w obliczeniach analizy (wstępnie odnotowano spadek opłat dotyczących towarów i usług związanych ze zdrowiem o 0,1% w stosunku do wartości z roku 2012).

Tabela 71.
Roczne koszty leczenia powikłań

Stan zdrowia	Kaczor 2012	Orlewska 2003 ^a
CC	2 018 zł ^b – 4 995 zł ^c	2 256 zł
DC	14 860 zł	44 932 zł
HCC	38 927 zł	46 466 zł

Stan zdrowia	Kaczor 2012	Orlewska 2003 ^a
LT	200 000 zł	236 105 zł
Po LT – pierwszy rok	30 626 zł	
Po LT – kolejne lata	19 973 zł	39 508 zł

a) dane przeliczone o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do poziomu z 2012 roku

b) w przypadku odpowiedzi wirusologicznej

c) w przypadku braku odpowiedzi wirusologicznej

Dane dotyczące wyceny poszczególnych zdarzeń nie są zbieżne. Najprawdopodobniej przyczyną rozbieżności są zmiany w sposobie rozliczania świadczeń, które miały miejsce w Polsce na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty raportowane w badaniu Kaczor 2012 ze względu na fakt, że są to dane najbardziej aktualne. Dla kosztów leczenia wyrównanej marskości wątroby przyjęto wartość niższą (bliższą wartościom z badania Orlewska 2003), którą oszacowano dla pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną względem HCV. W analizie wrażliwości (scenariusz 17a) uwzględniono wyższą wartość kosztów leczenia CC z badania Kaczor 2012. Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu wartości z badania Orlewska 2003 przekształconych o wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (scenariusz 17b). Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 72.
Roczne koszty leczenia powikłań - wartości uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Scenariusz 17a	Scenariusz 17b
CC	2 018 zł	4 995 zł	2 256 zł
DC	14 860 zł	14 860 zł	44 932 zł
HCC	38 927 zł	38 927 zł	46 466 zł
Po LT - pierwszy rok ^a	230 626 zł	230 626 zł	236 105 zł
Po LT - kolejne lata	19 973 zł	19 973 zł	39 508 zł

a) uwzględnia również koszty LT

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Metodyka

- W celu przeprowadzenia obliczeń zaimplementowano model Markowa z pamięcią przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która, ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie, stanowi również wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.
- Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.
- Schemat postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie zapisów programu leczenia przewlekłego WZW B [17, 18].
 - Pacjenci rozpoczynają leczenie od jednego z analogów nukleozydów/nukleotydów stosowanego w pierwszej linii AN.
 - Terapia jest kontynuowana do czasu sprawdzenia odpowiedzi lub lekooporności.
 - Odpowiedź w modelu sprawdzana jest co 3 miesiące, przy czym wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta mają tylko wyniki uzyskane w zakresie odpowiedzi po 12 i 24 tygodniach oraz w kolejnych półrocznych okresach leczenia danym lekiem (zgodnie z zapisami programu lekowego). Odpowiedź w pozostałych punktach czasowych jest w modelu sprawdzana w celu określenia odpowiednich prawdopodobieństw występowania poszczególnych zdarzeń uwzględnionych w modelu.
 - W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii (obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej $1 \log_{10}$) leczenie jest zmieniane na kolejną linię terapii AN.
 - W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii (wykrywalne HBV DNA) leczenie jest zmieniane na kolejną linię terapii AN.
 - W przypadku braku odpowiedzi na leczenie w kolejnych 6 miesięcznych okresach leczenia (wykrywalne HBV DNA) postępowanie w modelu jest uzależnione od wybranej opcji modelu:
 - przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA przy poprzednim oznaczeniu lub w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie (scenariusz 0),
 - przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności (scenariusz 8a),
 - przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 8b).

- W przypadku uzyskania u pacjenta odpowiedzi na leczenie (zanik HBV DNA) terapia jest kontynuowana. Leczenie zostaje zakończone (do czasu wystąpienia nawrotu) u osób leczonych dłużej niż rok, u których nastąpiła remisja choroby rozumiana jako stwierdzenie w dwóch kolejnych oznaczeniach niewykrywalnego poziomu wirerii HBV DNA.
- W modelu uwzględniono trzy linie terapii AN: w drugiej linii stosowana jest monoterapia AN, zaś w trzeciej linii założono stosowanie terapii skojarzonej dwoma AN.
- W czasie trwania choroby możliwe jest występowanie następujących powikłań choroby: wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby. Ponadto u pacjenta, u którego przerwano leczenie z powodu uzyskania remisji, możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby. W każdym cyklu modelu może nastąpić zgon pacjenta.
- W przypadku pacjentów, u których wystąpiło jedno z rozważanych powikłań choroby, w modelu stosuje się dożywotnie leczenie przeciwwirusowe.
- Na potrzeby analizy przyjęto, że próg opłacalności wynosi 3 x PKB *per capita*, tj. 105 801 zł.

Efektywności i lekooporność

- Do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ zastosowano dane dotyczące lekooporności.
- Do oceny efektywności leczenia zastosowano dane dotyczące zaniku HBV DNA.
- Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie i lekooporności w pierwszej linii terapii analogami nukleotydów/nukleozydów uzyskano na podstawie badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej.
- W celu oszacowania wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i lekooporności u pacjentów w drugiej linii leczenia AN skorzystano z danych z randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej, w których analizowano skuteczność terapii przeciwwirusowej po wcześniejszym niepowodzeniu terapii AN.
- Skuteczność i lekooporność trzeciej linii leczenia AN określono na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach prac nad analizą kliniczną, w których porównywano terapię skojarzoną dwoma AN z monoterapią AN.

Prawdopodobieństwa powikłań

- Prawdopodobieństwa powikłań przewlekłego WZW B oszacowano na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych. Pod uwagę wzięto następujące powikłania choroby:
 - wyrównana marskość wątroby,
 - niewyrównana marskość wątroby,
 - rak wątrobowokomórkowy,
 - przeszczep wątroby.

- Tam, gdzie było to możliwe, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania uzależniono od odpowiedzi na leczenie poprzez przyjęcie różnych wartości prawdopodobieństwa dla pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA. Rozróżnienie uwzględniono w przypadku przejścia ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *CC*, ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *HCC* oraz ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *Zgon*.
- W analizie założono, że niewyrównana marskość wątroby występuje jedynie u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowana została wyrównana marskość wątroby.
- W analizie założono, że przeszczep wątroby przeprowadzany jest u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Ze względu na znikomą liczbę przeszczepów wątroby u pacjentów z *HCC* w Polsce, w analizie nie uwzględniono takiej możliwości.

Użyteczności

- Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.
- Dla określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów odpowiadających na leczenie, u których wystąpiła remisja choroby i w konsekwencji leczenie przeciwwirusowe zostało przerwane, przyjęto wartości odpowiadające mierze użyteczności dla populacji ogólnej Polski.
- Dla pozostałych stanów zdrowia użyteczności określono na podstawie wyników uzyskanych metodą bezpośredniego pomiaru preferencji - zastosowaną metodą w badaniu na populacji osób reprezentatywnych dla populacji ogólnej była metoda loterii. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie i przerwania terapii (wyczerpania wszystkich opcji terapeutycznych) użyteczność stanu zdrowia przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu *przewlekłe WZW B*.

Koszty

- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków,
 - koszty monitorowania terapii,
 - koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B.
- Koszty leków oraz monitorowania terapii określono na podstawie aktualnych wykazów oraz katalogów wyceny świadczeń [17, 18, 102–104].
- Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B określono na podstawie wyników badania Kaczor 2012 [105] oraz alternatywnie na podstawie wyników badania Orlewska 2003 [106].

4.2. Zasada działania

W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu terapii związanych z WZW B zastosowano metodę Monte Carlo opartą na zmodyfikowanym modelu Markowa z uwzględnieniem czasu. Metoda ta opiera

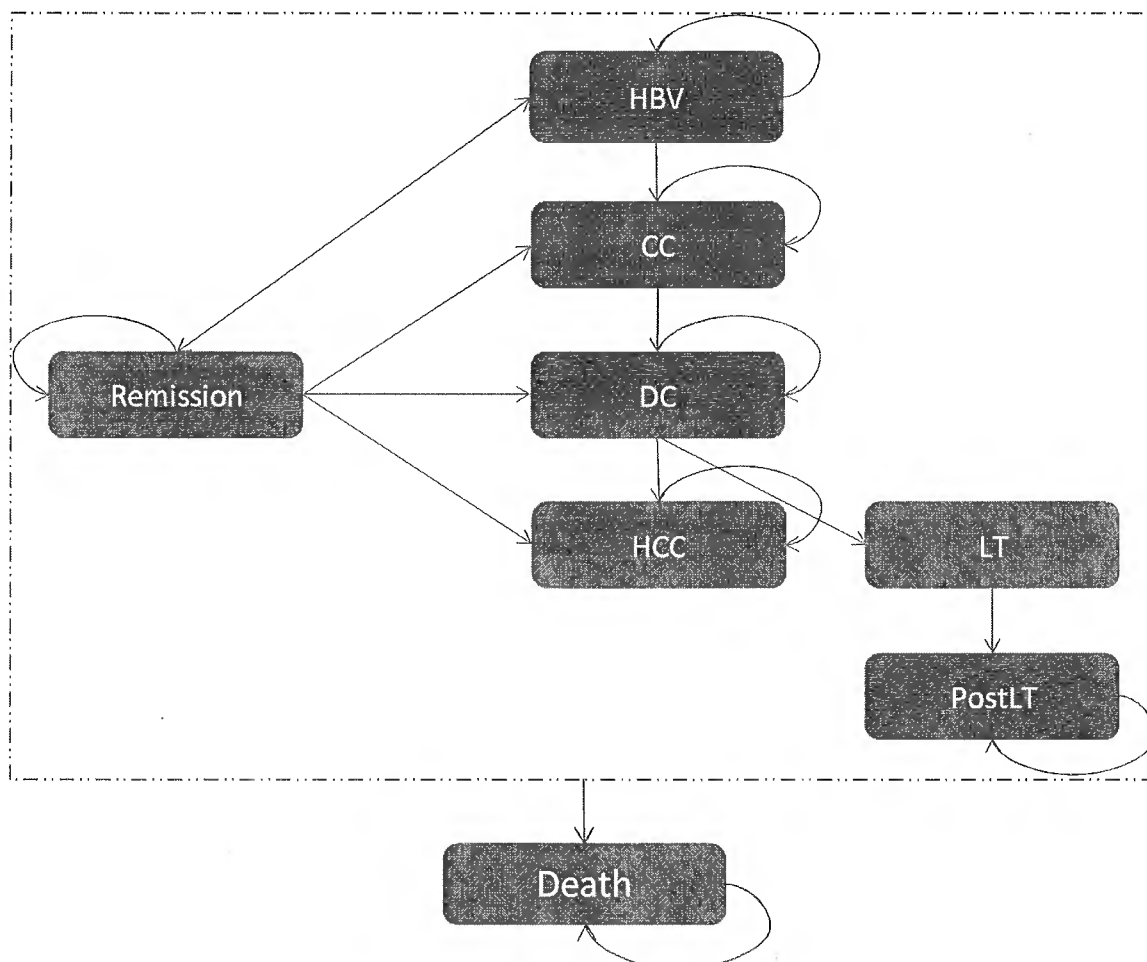
się na symulacjach przeprowadzanych na pojedynczych obiektach systemu (pacjentach) i rejestracji stanu tych obiektów (wystąpienie schorzeń towarzyszących i innych efektów zdrowotnych założonych terapii). Cykl symulacji obejmuje 3 miesiące i, zależnie od przyjętych prawdopodobieństw, wyznaczana jest możliwość wystąpienia uwzględnionych w modelu efektów zdrowotnych oraz powikłań WZW B. Efekty zdrowotne oraz koszty naliczane są na końcu każdego cyklu modelu. Zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym analizy, proces modelowania kończy się w momencie zgonu pacjenta.

W analizie przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY) i lata życia (LY). Każdej terapii przyporządkowano efekty zdrowotne oraz koszty stosowanych leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia powikłań. Dla każdego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu określono jego użyteczność. Na podstawie wartości użyteczności stanów zdrowia w kolejnych cyklach naliczano lata życia skorygowane jakością.

W modelu wyodrębniono 8 stanów zdrowia:

- wirusowe zapalenie wątroby (*HBV*),
- wyrównana marskość wątroby (*CC*),
- niewyrównana marskość wątroby (*DC*),
- rak wątrobowokomórkowy (*HCC*),
- przeszczep wątroby (*LT*),
- stan po przeszczepie wątroby (*PostLT*),
- remisja (*Remission*),
- zgon (*Death*).

Rysunek 2.
Diagram modelu Markowa



Postępowanie z pacjentem uzależnione jest od stanu modelu, w którym dany pacjent się znajduje. W jednym cyklu możliwe jest tylko jedno przejście między stanami w modelu. Prawdopodobieństwa poszczególnych przejść stanami zdrowia wyznaczono na podstawie odnalezionych badań. Poniżej przedstawiono postępowanie z pacjentem w zależności od jego stanu zdrowia.

Stan HBV

W stanie *HBV* w kolejnych cyklach modelu istnieje możliwość wykształcenia się marskości wątroby i wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, może również nastąpić zgon pacjenta. W przypadku, gdy któreś z wymienionych zdarzeń ma miejsce następuje w modelu przejście pacjenta do odpowiedniego stanu.

Dalsze postępowanie w terapii pacjenta w stanie *HBV* uzależnione jest od przyjmowanej linii leczenia przeciwwirusowego oraz czasu jej przyjmowania:

- po pierwszym cyklu leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie czy nastąpiło obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀:

- w przypadku braku takiego obniżenia leczenie zmieniane jest na kolejną linię terapii AN, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii leczenia, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego,
- w przypadku uzyskania odpowiedniej redukcji w zakresie HBV DNA leczenie jest kontynuowane;
- po drugim cyklu leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie, czy nastąpiła redukcja poziomu HBV DNA do niewykrywalnego poziomu:
 - w przypadku braku takiego obniżenia leczenie zmieniane jest na kolejną linię terapii AN, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii leczenia, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego,
 - w przypadku uzyskania odpowiedniej redukcji w zakresie HBV DNA leczenie jest kontynuowane;
- w kolejnych okresach półrocznych (2 cykle modelu) leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie, czy HBV DNA znajduje się na niewykrywalnym poziomie:
 - w przypadku wykrywalnego HBV DNA postępowanie w modelu jest uzależnione od wybranej opcji modelu:
 - przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA przy poprzednim oznaczeniu lub w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii leczenia, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego (scenariusz 0),
 - przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii leczenia, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego (scenariusz 8a),
 - przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii leczenia, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego (scenariusz 8b);
 - w przypadku niewykrywalnego poziomu HBV DNA:
 - leczenie jest kontynuowane, jeżeli terapia pacjenta danym lekiem trwa krócej niż rok lub w poprzednim oznaczeniu poziom HBV DNA był wykrywalny,
 - leczenie jest przerywane jeżeli nastąpiła remisja choroby u pacjenta rozumiana jako stwierdzenie w dwóch kolejnych oznaczeniach niewykrywalnego poziomu wirerii HBV DNA. W przypadku remisji choroby następuje zmiana stanu pacjenta na stan *Remission*.

Stan CC

W stanie CC w kolejnych cyklach modelu istnieje możliwość wykształcenia się niewyrównanej marskości wątroby i wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, może również nastąpić zgon pacjenta. W przypadku, gdy któreś z wymienionych zdarzeń ma miejsce następuje w modelu przejście pacjenta do odpowiedniego stanu.

Stan DC

W stanie *DC* w kolejnych cyklach modelu istnieje możliwość wykształcenia się wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, może również nastąpić zgon pacjenta. W przypadku, gdy któreś z wymienionych zdarzeń ma miejsce następuje w modelu przejście pacjenta do odpowiedniego stanu.

Stan HCC

W stanie *HCC* w kolejnych cyklach może nastąpić zgon pacjenta. W przypadku zgonu następuje w modelu przejście pacjenta odpowiedniego stanu.

Stan LT

Stan *LT* jest stanem przejściowym. Pacjent w stanie *LT* znajduje się w ciągu pierwszego cyklu po przeprowadzeniu przeszczepu wątroby.

Stan PostLT

W stanie *PostLT* w kolejnych cyklach może nastąpić zgon pacjenta. W przypadku zgonu następuje w modelu przejście pacjenta odpowiedniego stanu. Do stanu *PostLT* można przejść jedynie ze stanu *LT*.

Leczenie pacjentów w stanach CC, DC, LT, PostLT

Dalsze postępowanie w terapii pacjenta w stanach *CC*, *DC*, *LT* i *PostLT* uzależnione jest od przyjmowanej linii leczenia przeciwwirusowego oraz czasu jej przyjmowania:

- po pierwszym cyklu leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie czy nastąpiło obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀:
 - w przypadku braku takiego obniżenia leczenie zmieniane jest na kolejną linię terapii AN, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się już na III linii leczenie nie zostaje zmienione,
 - w przypadku uzyskania odpowiedniej redukcji w zakresie HBV DNA leczenie jest kontynuowane;
- po drugim cyklu leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie czy nastąpiła redukcja poziomu HBV DNA do niewykrywalnego poziomu:
 - w przypadku braku takiego obniżenia leczenie zmieniane jest na kolejną linię terapii AN, przy czym jeżeli pacjent znajduje się już na III linii leczenie nie zostaje zmienione,
 - w przypadku uzyskania odpowiedniej redukcji w zakresie HBV DNA leczenie jest kontynuowane;
- w kolejnych okresach półrocznych (2 cykle modelu) leczenia danym rodzajem terapii następuje sprawdzenie czy HBV DNA znajduje się na niewykrywalnym poziomie:

- w przypadku wykrywalnego HBV DNA postępowanie w modelu jest uzależnione od wybranej opcji modelu:
 - przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA przy poprzednim oznaczeniu lub w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii, leczenie nie zostaje zmienione (scenariusz 0)
 - przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii, leczenie nie zostaje zmienione (scenariusz 8a),
 - przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności i przejście do kolejnej linii leczenia, przy czym, jeżeli pacjent znajduje się w III linii, leczenie nie zostaje zmienione (scenariusz 8b);
- w przypadku niewykrywalnego poziomu HBV DNA leczenie jest kontynuowane.

Stan Remission

W stanie *Remission* znajduje się pacjent, u którego stwierdzono uzyskanie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako dwukrotne uzyskanie niewykrywalnego poziomu HBV DNA.

W stanie *Remission* w kolejnych cyklach modelu istnieje możliwość wykształcenia się wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, może również nastąpić zgon pacjenta. W przypadku, gdy któreś z wymienionych zdarzeń ma miejsce, następuje w modelu przejście pacjenta do odpowiedniego stanu.

W przypadku nie wystąpienia powyższych zdarzeń pacjent w danym cyklu pozostaje w stanie remisji i nie jest poddany leczeniu.

Stan Death

Stan *Death* jest stanem terminalnym (nie jest możliwe przejście ze stanu *Death* do innego stanu zdrowia). W stanie *Death* nie są naliczane żadne koszty. Użyteczność stanu zdrowia wynosi 0.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 73).

Tabela 73.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> , za wyjątkiem parametrów dotyczących efektywności i lekooporności.
ParametersTab	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów dotyczących efektywności i lekooporności, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Cost	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Drug Efficacy	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Data	Zestawienie pozostałych danych źródłowych wykorzystanych w analizie, dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia powikłań choroby i zgonu, charakterystyki początkowej pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 6 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Comparison* – umożliwia wybór komparatora; domyślną opcją jest lamiwudyna.
- *Treatment options* – umożliwia wybór sposobu postępowania z pacjentem – zdefiniowania momentu przerwania terapii związanego z brakiem skuteczności/wystąpieniem lekooporności.
- *Other options* – umożliwia przeprowadzenie predefiniowanych jednokierunkowych analiz wrażliwości.
- *Other settings* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak horyzont czasowy analizy, liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.
- *Run analysis* – umożliwia przeprowadzenie deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

5. WYNIKI

5.1. Analiza podstawowa

5.1.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED]

Różnice w QALY względem entekawiru wynoszą: [REDACTED]

Oszacowana w modelu średnia długość życia w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED]

Różnice w latach życia względem entekawiru wynoszą: 0,10 roku (CI_{95%} [-0,41; 0,45]) dla porównania z lamiwudyną, 0,18 roku (CI_{95%} [-0,64; 0,74]) dla porównania z adefowirem i 0,00 roku (CI_{95%} [-0,15; 0,13]) dla porównania z tenofowirem. Oszacowane różnice w latach życia dla porównania entekawiru z pozostałymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki oceny klinicznej uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawiono w formie tabelarycznej w Tabeli 74.

Tabela 74.
Wyniki oceny klinicznej (wartość średnia i 95% przedział ufności) [lata]

Lek	ETV	LAM	ADV	TDF
QALY [CI95%]				
Wartości bezwzględne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica względem ETV		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartości bezwzględne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica względem ETV		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2. Wyniki oceny ekonomicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem wynosi [REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia entekawirem jest droższa od terapii lamiwudyną i tenofowirem, natomiast tańsza od terapii adefowirem. Różnica kosztów terapii entekawirem względem terapii lamiwudyną [REDACTED] zaś względem terapii tenofowirem wynosi [REDACTED]. Różnice w całkowitych kosztach między entekawirem a lamiwudyną i adefowirem są [REDACTED]

Wyniki ekonomiczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy zostały przedstawione w formie liczbowej poniżej (Tabela 75 i Tabela 76).

Tabela 75.
Wyniki analizy kosztów - analiza podstawowa [zł]

Lek	Koszt leczenia [CI95%]	Różnica kosztów [CI95%] względem ETV
ETV	[REDACTED]	0
LAM	[REDACTED]	[REDACTED]
ADV	[REDACTED]	[REDACTED]
TDF	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 76.
Szczegółowe wyniki analizy kosztów - analiza podstawowa [tys. zł]

Kategoria	ETV	LAM	ADV	TDF
Leki w pierwszej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki w drugiej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leki w trzeciej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z leczeniem CC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z leczeniem DC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z leczeniem HCC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przeszczepu i w pierwszym kwartale po przeszczepie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z przeszczepem w dalszym horyzoncie czasowym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W przypadku stosowania entekawiru średni koszt uzyskania dodatkowego QALY [redacted] w przypadku lamiwudyny, [redacted] w przypadku adefowiru oraz [redacted] w przypadku tenofowiru.

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru zamiast lamiwudyny wynosi [redacted]. W porównaniu entekawiru z adefowirem entekawir [redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY) uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania entekawiru z lamiwudyną, adefowirem i tenofowirem przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Wyniki analizy kosztów-użyteczności - analiza podstawowa [zł]

Porównanie	Wynik
CUR [CI95%]	
ETV	[redacted]
LAM	[redacted]
ADV	[redacted]
TDF	[redacted]
	[redacted]
ETV vs LAM	[redacted]
ETV vs ADV	[redacted]
ETV vs TDF	[redacted]

5.1.3. Wyniki oceny ekonomicznej - cena progowa

W dożywotnym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania entekawiru zamiast lamiwudyny jest równy założonemu progowi opłacalności (105 801 zł) [redacted]. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem cena progowa względem ICUR wynosi odpowiednio [redacted]. Wskazuje to na opłacalność entekawiru względem lamiwudyny oraz tenofowiru [redacted]

Tabela 78.
Cena progowa dla opakowania ETV, dla której ICUR jest równy progowi opłacalności w porównaniu z LAM, ADV i TDF

Kategoria	Cena zbytu netto za opakowanie
ETV vs LAM	██████████
ETV vs ADV	██████████
ETV vs TDF	██████████

Natomiast progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której współczynniki uzyskania dodatkowego QALY (CUR), w dożywotnim horyzoncie czasowym, w porównaniu entekawiru z lamiwudyną są równe wynosi ██████████. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem współczynnik ten wynosi odpowiednio ██████████. Wskazuje to na opłacalność terapii entekawirem względem pozostałych technologii pod warunkiem ustalenia ceny zbytu netto za opakowanie tego leku nie większej ██████████.

Tabela 79.
Cena progowa dla opakowania ETV, dla której współczynniki CUR w porównaniu z LAM, ADV i TDF są równe

Kategoria	Cena zbytu netto za opakowanie
ETV vs LAM	██████████
ETV vs ADV	██████████
ETV vs TDF	██████████

5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

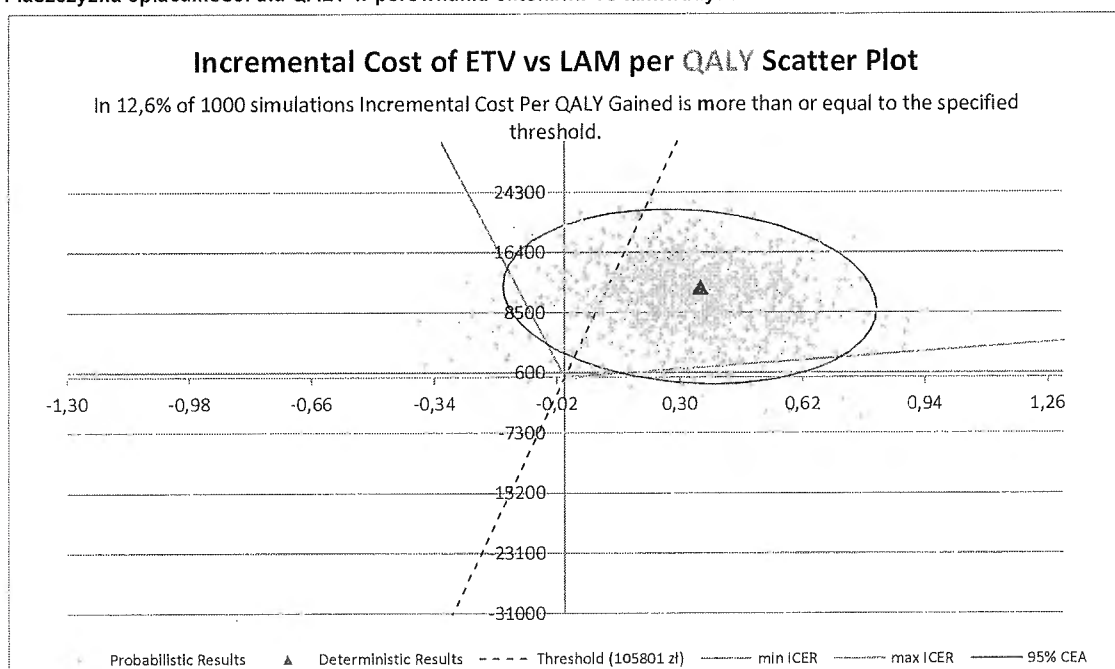
W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przeprowadzono 1000 symulacji po 10 000 pacjentów każda. Otrzymane w ten sposób 1000 różnych wyników QALY, umieszczono następnie na płaszczyźnie opłacalności.

5.2.1. Lata życia skorygowane jakością

Analiza wykresu dla porównania entekawiru z lamiwudyną (Wykres 1) pozwala stwierdzić, że 87,4% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia entekawirem jest bardziej opłacalna od terapii lamiwudyną

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że 1,3% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast 5,5% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez lamiwudynę (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 93,1% oraz 0,1% punktów.

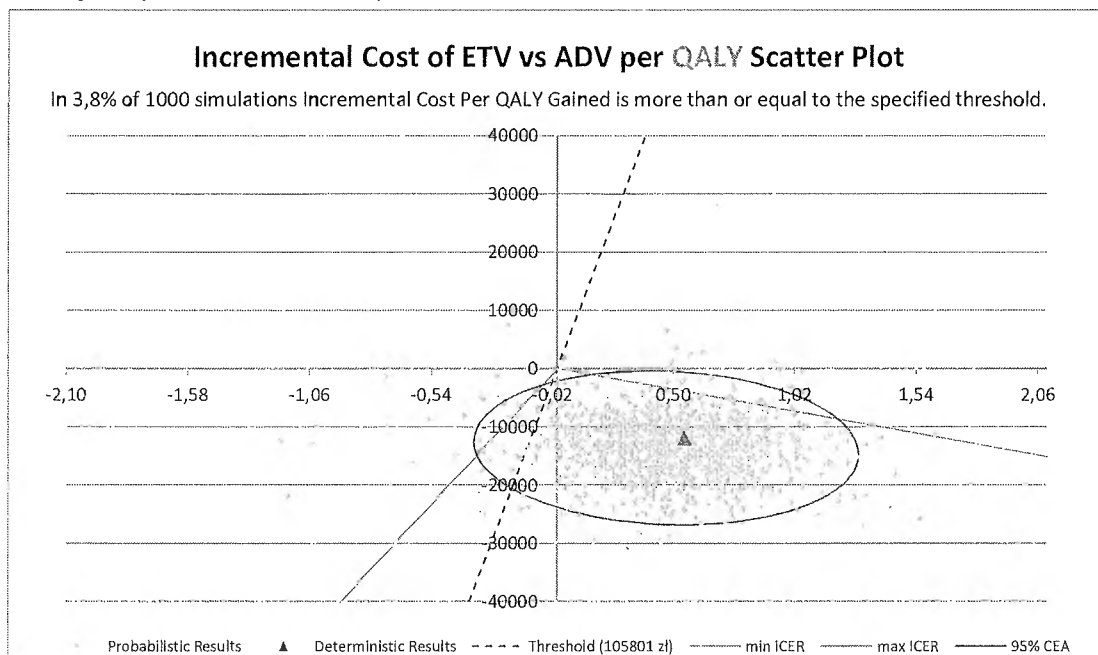
Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu entekawir vs lamiwudyna



Analiza wykresu dla porównania entekawiru z adefowirem (Wykres 2) pozwala stwierdzić, że 96,2% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia entekawirem jest bardziej opłacalna od terapii adefowirem.

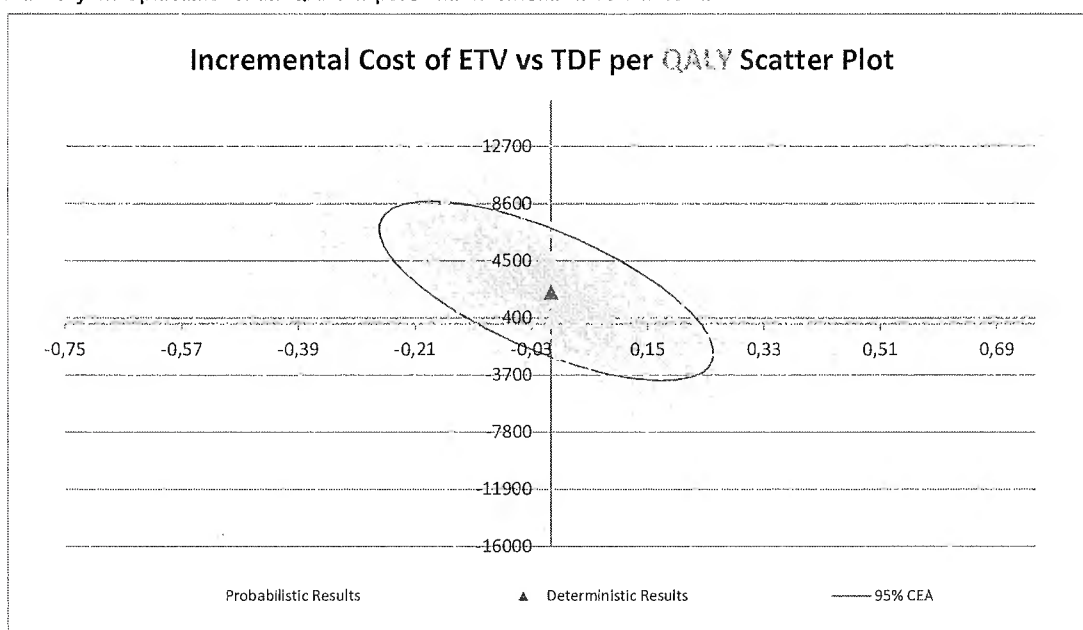
Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że 92,7% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast 0,1% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez adefowir (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 0,7% oraz 6,5% punktów.

Wykres 2.
Plaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu entekawir vs adefowir



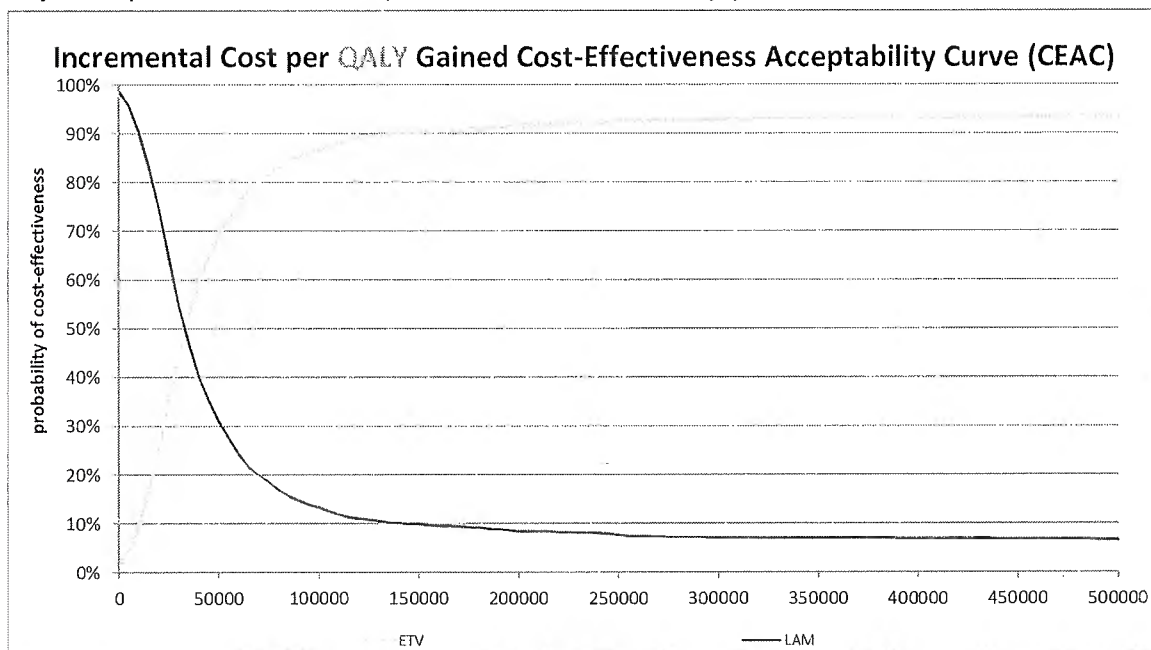
Analiza wykresu dla porównania entekawiru z tenofowirem (Wykres 3) pozwala stwierdzić, że 14,8% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą, natomiast 46% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez tenofowir. Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 37,5% oraz 1,7% punktów.

Wykres 3.
Plaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu entekawir vs tenofowir



Na Wykres 4 oraz Wykres 5 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównywanych leków: entekawiru i lamiwudyny oraz entekawiru i adefowiru. W związku z równymi wynikami klinicznymi dla tenofowiru i entekawiru, nie zaprezentowano krzywych opłacalności dla tego porównania.

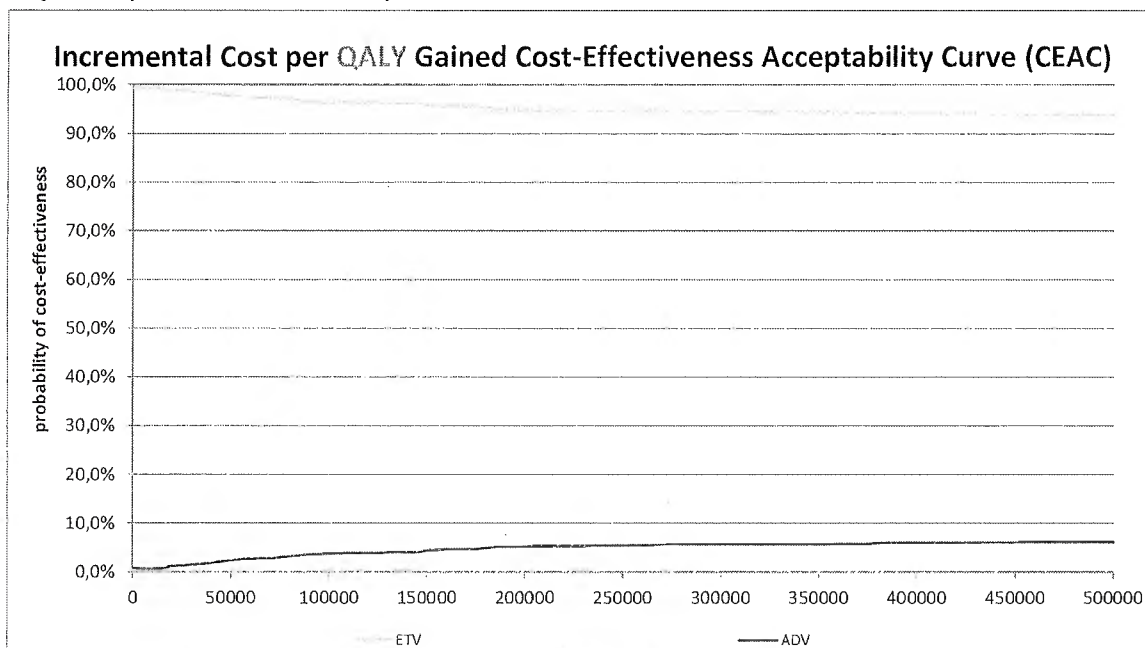
Wykres 4.
Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania entekawiru i lamiwudyny



Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 1,4% do około 93,4%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Z kolei najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny ma miejsce dla progów opłacalności powyżej 490 000 zł.

Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru jest większe niż lamiwudyny dla progów akceptowalności powyżej [REDAKTOWANE]. Dla zdefiniowanego progów opłacalności (105 801 zł) prawdopodobieństwo, że entekawir jest bardziej opłacalny niż lamiwudyna wynosi ok. 87,4%.

Wykres 5.
Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania entekawiru i adefowiru



Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem adefowiru dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 99,2% do około 93,8%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru ma miejsce dla progów opłacalności powyżej 455 000 zł. Z kolei najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem adefowiru ma miejsce dla progów opłacalności równego około 0 zł.

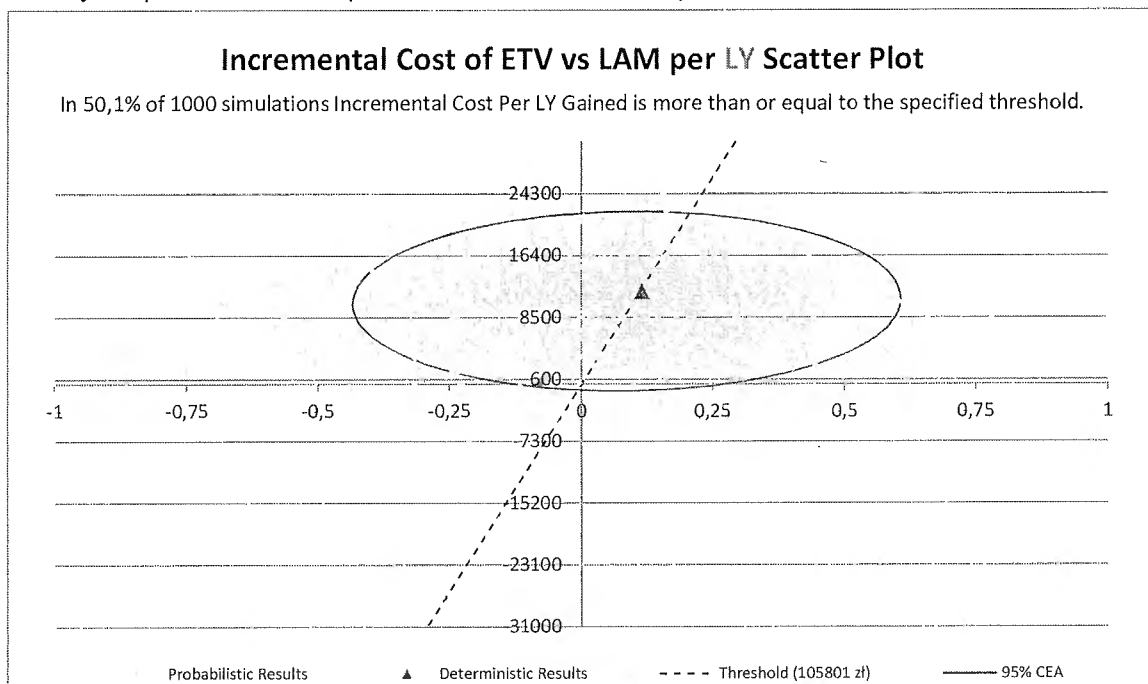
Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru jest większe niż adefowiru dla wszystkich rozważanych progów akceptowalności. Dla zdefiniowanego progów opłacalności (105 801 zł) prawdopodobieństwo, że entekawir jest bardziej opłacalny niż lamiwudyna wynosi ok. 96,2%.

5.2.2. Lata życia

Analiza wykresu dla porównania entekawiru z lamiwudyną (Wykres 6) pozwala stwierdzić, że 49,9% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia entekawirem jest bardziej opłacalna od terapii lamiwudyną.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że 0,8% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast 29,1% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez lamiwudynę (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 69,5% oraz 0,6% punktów.

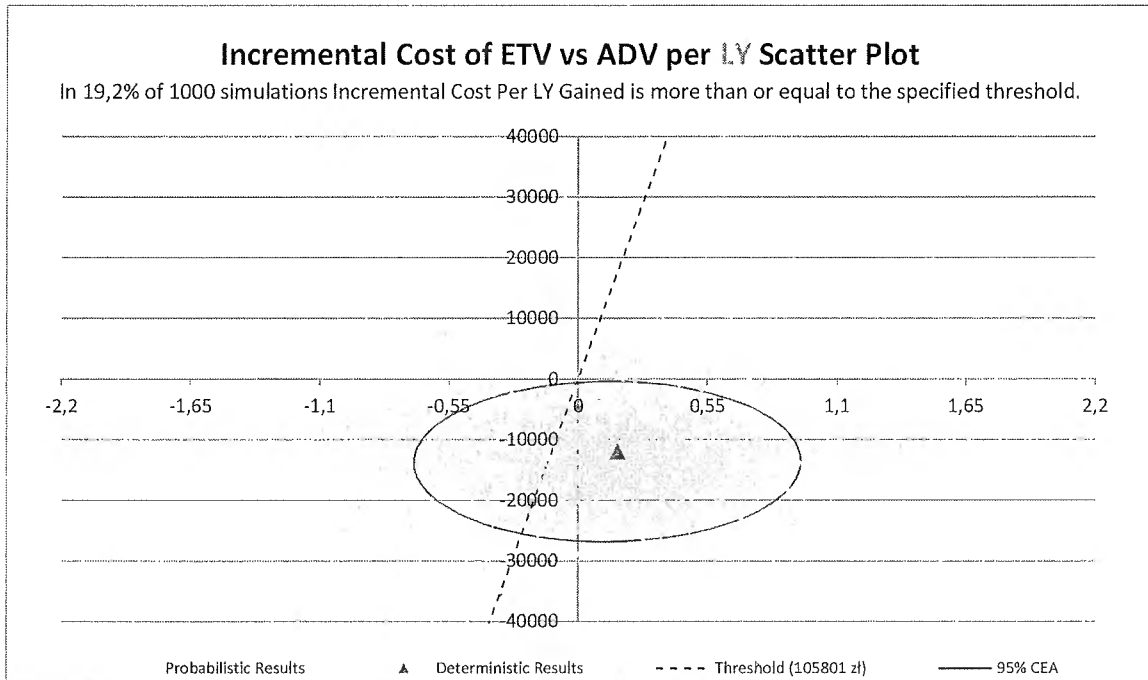
Wykres 6.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu entekawir vs lamiwudyna



Analiza wykresu dla porównania entekawiru z adefowirem (Wykres 7) pozwala stwierdzić, że 80,8% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia entekawirem jest bardziej opłacalna od terapii adefowirem.

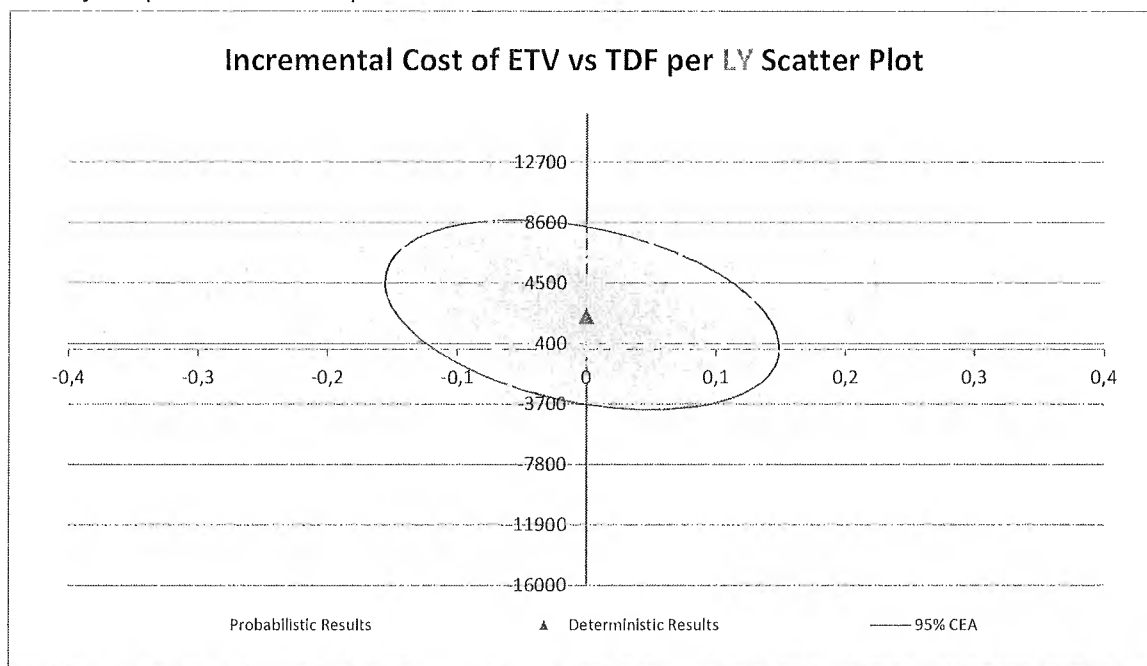
Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że 67,5% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast 0,2% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez adefowir (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 0,6% oraz 31,7% punktów.

Wykres 7.
Plaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu entekawir vs adefowir



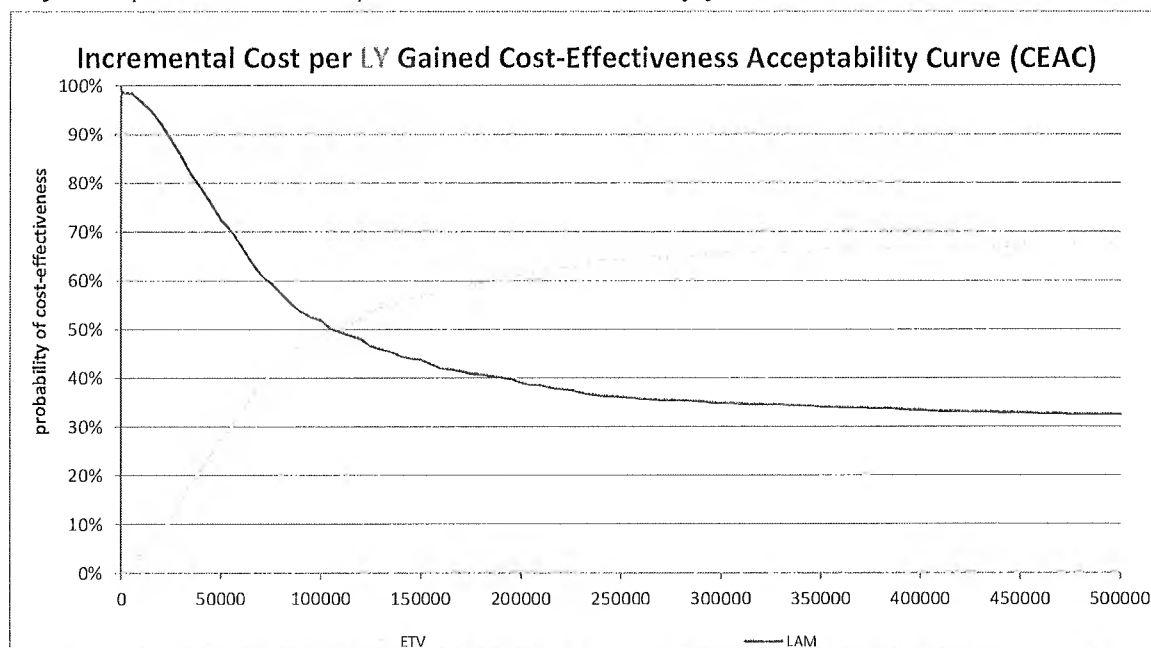
Analiza wykresu dla porównania entekawiru z tenofowirem (Wykres 8) pozwala stwierdzić, że 10,9% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą, natomiast 44,4% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez tenofowir. Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 39,1% oraz 5,6% punktów.

Wykres 8.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu entekawir vs tenofowir



Na Wykres 9 oraz Wykres 10 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla lat życia dla porównywanych leków: entekawiru i lamiwudyny oraz entekawiru i adefowiru. W związku z równymi wynikami klinicznymi dla tenofowiru i entekawiru, nie zaprezentowano krzywych opłacalności dla tego porównania.

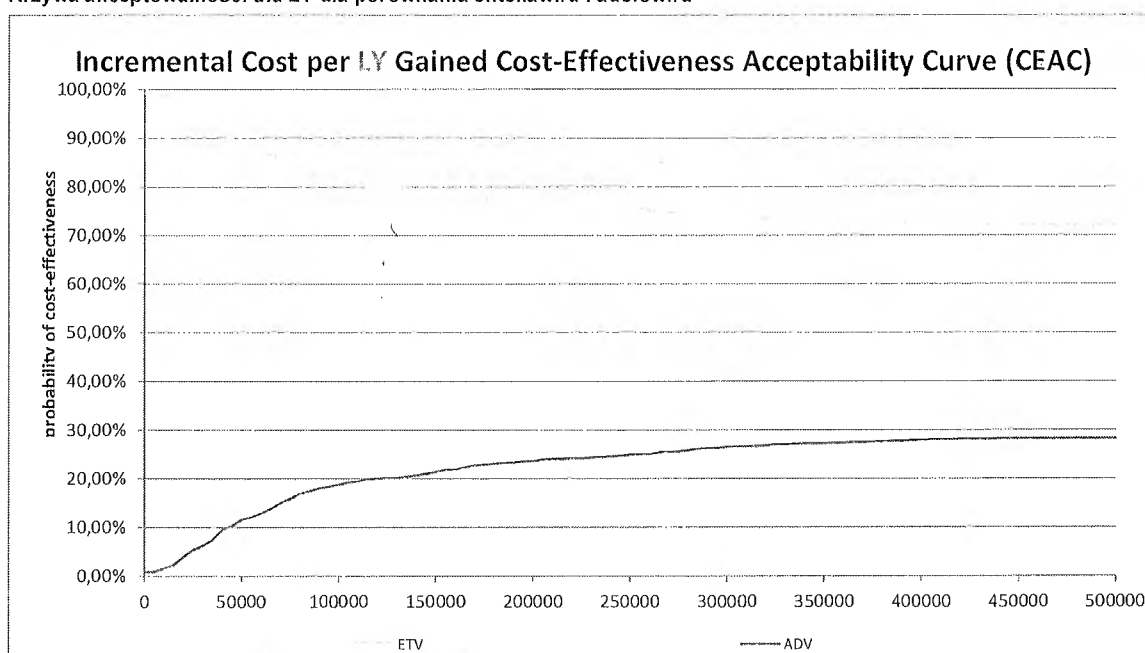
Wykres 9.
Krzywa akceptowalności dla LY dla porównania entekawiru i lamiwudyny



Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 1,4% do około 67,5%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Z kolei najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny ma miejsce dla progów opłacalności równego około 500 000 zł.

Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru jest większe niż lamiwudyny dla progów akceptowalności powyżej 110 000 zł. Dla zdefiniowanego progów opłacalności (105 801 zł) prawdopodobieństwo, że entekawir jest bardziej opłacalny niż lamiwudyna wynosi ok. 49,9%.

Wykres 10.
Krzywa akceptowalności dla LY dla porównania entekawiru i adefowiru



Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem adefowiru dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 99,2% do około 71,8%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru ma miejsce dla progów opłacalności powyżej 440 000 zł. Z kolei najwyższe prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem adefowiru ma miejsce dla progów opłacalności równego około 0 zł.

Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru jest większe niż adefowiru dla wszystkich rozważanych progów akceptowalności. Dla zdefiniowanego progów opłacalności (105 801 zł) prawdopodobieństwo, że entekawir jest bardziej opłacalny niż lamiwudyna wynosi ok. 80,8%.

5.3. Analiza wrażliwości

5.3.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 80.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości			
1a	Początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby	1,89%			
1b		34,75%			
2a	Efektywność interwencji bazowej (entekawiru) w kolejnych punktach czasowych	Czas leczenia		Wartość	
		3 miesiące		34%	
		6 miesięcy		49%	
		9 miesięcy		63%	
		12 miesięcy		68%	
2b		3 miesiące		50%	
		6 miesięcy		71%	
		9 miesięcy		92%	
		12 miesięcy		100%	
3a	Efektywność komparator w kolejnych punktach czasowych	Czas leczenia	LAM	ADV	TDF
		3 miesiące	0,74	2,53	0,88
		6 miesięcy	0,85	0,37	0,88
		9 miesięcy	0,74	0,54	0,88
		12 miesięcy	0,74	0,78	0,88
3b		3 miesiące	0,94	1,00	1,17
		6 miesięcy	0,94	0,37	1,17
		9 miesięcy	0,94	1,00	1,17
		12 miesięcy	0,86	0,95	1,17
4a	Wystąpienie lekooporności na entekawir	Parametr		Wartość	
		Pierwszy kwartał ^a		0,00%	
		Pierwszy rok ^b		0,00%	
		Kolejne lata ^c		0,00%	
4b		Pierwszy kwartał ^a		0,00%	
		Pierwszy rok ^b		0,00%	
		Kolejne lata ^c		4,19%	
5	Wystąpienie lekooporności na komparator	Parametr	LAM	ADV	
		Pierwszy kwartał ^a	3,26%	0,17%	
		Pierwszy rok ^b	22,36%	1,14%	
		Kolejne lata ^c	44,79%	13,56%	

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości		
		Parametr	efektywność	lekooporność
6	Skuteczność (efektywność i lekooporność) II linii leczenia AN	3 miesiące	2%	1,73% ^a
		6 miesięcy	18%	-
		9 miesięcy	23%	-
		12 miesięcy	25%	4,57% ^b
		Kolejne lata	-	7,14% ^c
7	Skuteczność (efektywność i lekooporność) II linii leczenia AN	3 miesiące	42%	0% ^a
		6 miesięcy	84%	-
		9 miesięcy	87%	-
		12 miesięcy	89%	0% ^b
		Kolejne lata	-	17,38% ^c
8a	Określenie momentu przerwania leczenia związanego z brakiem odpowiedzi/lekoopornością	Przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA		
8b		Przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności, niezależnie od poziomu HBV DNA		
9	Prawdopodobieństwa występowania nawrotów choroby	Czas od przerwania leczenia		Wartość
		1. kwartał		44,8%
		2. kwartał		9,9%
		3. i 4. kwartał		11,5%
10	Prawdopodobieństwa związane ze stanem CC	Poziom HBV DNA		Wartość
		HBV DNA < 300 kopii/mL		0,08%
		HBV DNA ≥ 300 kopii/mL		0,28%
11	Prawdopodobieństwa związane ze stanem DC	1,37%		
12a	Prawdopodobieństwa związane ze stanem HCC	Stan wyjściowy		Wartość
		WZW B (HBV DNA < 300 kopii/mL)		0,01%
		WZW B (HBV DNA > 300 kopii/mL)		0,06%
		CC		0,56%
12b	Prawdopodobieństwa związane ze stanem HCC	DC		0,56%
		WZW B (HBV DNA < 300 kopii/mL)		0,02%
		WZW B (HBV DNA > 300 kopii/mL)		0,10%
		CC		0,90%
		DC	2,65%	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	
		Stan wyjściowy	Wartość
13a	Prawdopodobieństwo zgonu	WZW B (HBV DNA<300 kopii/mL)	0,15%
		WZW B (HBV DNA>300 kopii/mL)	0,12%
		CC	0,16%
		DC	5,13%
		HCC	5,46%
		PostLT	1,14%
		13b	
WZW B (HBV DNA>300 kopii/mL)	0,19%		
CC	0,98%		
DC	6,17%		
HCC	7,78%		
PostLT	1,69%		
14	Wartości użyteczności stanów zdrowia	Stan zdrowia	Wartość
		Przewlekłe WZW B	0,92
		Remisja	1,00
		CC	0,88
		DC	0,73
		HCC	0,81
		Po LT – pierwszy rok	0,84
Po LT – kolejne lata			
15	Koszty jednostkowe leków zależne od wartości marży hurtowej	ETV	1 757,70 zł
		LAM	236,99 zł
		ADV	1 905,12 zł
		TDF	1 671,52 zł
16	Średni koszt dziennej dawki AN stosowanych w II linii leczenia	47,01 zł	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	
		Stan zdrowia	Wartość
17a	Kosztów leczenia powikłań przewlekłego WZW B	CC	4 995 zł
		DC	14 860 zł
		HCC	38 927 zł
		Po LT – pierwszy rok ^a	230 626 zł
		Po LT – kolejne lata	19 973 zł
17b		CC	2 256 zł
		DC	44 932 zł
		HCC	46 466 zł
		Po LT – pierwszy rok ^a	236 105 zł
		Po LT – kolejne lata	39 508 zł
18a		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
18b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
18c		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	

a) prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym kwartale terapii uwzględnione w analizie w charakterze prawdopodobieństwa braku obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach terapii

b) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii

c) półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii

5.3.2. Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych w ramach analizy.

Tabela 81.
Wyniki całkowite - jednokierunkowe analizy wrażliwości

Scen.	ETV			LAM			ADV			TDF		
	QALY	LY	Koszty	CUR	QALY	LY	Koszty	CUR	QALY	LY	Koszty	CUR
0												
1a												
1b												
2a												
2b												
3a												
3b												
4a												
4b												
5												
6												
7												
8a												
8b												
9												

Scen.	ETV			LAMI			ADV			TDF		
	QALY	LY	Koszty	CUR	QALY	LY	Koszty	CUR	QALY	LY	Koszty	CUR
10	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
11	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
12a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
12b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
13a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
13b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
14	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
15	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
16	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
17a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
17b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
18a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
18b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
18c	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 82.
Wyniki inkrementalne - jednokierunkowe analizy wrażliwości

Scen.	ETV vs LAM					ETV vs ADV					ETV vs TDF												
	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR/ QALY	ICER/ LY	Cena prog. ICUR [PLN]	Cena prog. CUR [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR/ QALY	ICER/ LY	Cena prog. ICUR [PLN]	Cena prog. CUR [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR/ QALY	ICER/ LY	Cena prog. ICUR [PLN]	Cena prog. CUR [PLN]		
0																							
1a																							
1b																							
2a																							
2b																							
3a																							
3b																							
4a																							
4b																							
5																							
6																							
7																							
8a																							
8b																							
9																							
10																							
11																							

Scen.	ETV vs LAM						ETV vs ADV						ETV vs TDF						
	Koszty [PLN]		ICUR/ LY		Cena prog. ICUR [PLN]		Koszty [PLN]		ICUR/ LY		Cena prog. ICUR [PLN]		Koszty [PLN]		ICUR/ LY		Cena prog. ICUR [PLN]		
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	
12a																			
12b																			
13a																			
13b																			
14																			
15																			
16																			
17a																			
17b																			
18a																			
18b																			
18c																			

dom. - entekawir dominuje nad komparatorem.
 zdom. - entekawir jest zdominowany przez komparator

Największy wpływ na uzyskane wyniki analizy miały następujące parametry:

- dyskontowanie efektów zdrowotnych (brak uwzględnienia dyskontowania prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia szacowanych wartości całkowitych QALY i LY - maksymalne wartości uzyskane w analizie),
- dyskontowanie kosztów (brak uwzględnienia dyskontowania prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia szacowanych wartości kosztowych - maksymalne wartości uzyskane w analizie),
- początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby - przy uwzględnieniu maksymalnego odsetka, uzyskano największe wartości CUR dla wszystkich analizowanych interwencji; w ten sposób uzyskano maksymalne koszty roku życia skorygowanego jakością ponoszone przez płatnika, z tego względu scenariusz ten został wybrany jako scenariusz pesymistyczny,
- przy jednoczesnym dyskontowaniu kosztów 5% stopą i braku dyskontowania efektów zdrowotnych uzyskano minimalne wartości CUR dla wszystkich analizowanych interwencji; w ten sposób uzyskano minimalne koszty roku życia skorygowanego jakością ponoszone przez płatnika, z tego względu scenariusz ten został wybrany jako scenariusz optymistyczny,
- dla porównania entekawiru z tenofowirem scenariusze dotyczące minimalnej i maksymalnej efektywności komparatora zmieniają wnioskowanie z analizy. Dla scenariusza minimalnego terapia entekawirem jest terapią dominującą, natomiast dla scenariusza maksymalnego zdominowaną.
- uwzględnienie maksymalnych wartości prawdopodobieństwa zgonu pacjentów powodowało znaczące zmiany prowadzące do uzyskania minimalnych kosztów całkowitych (za wyjątkiem porównania dla ADV, w którym najniższe koszty całkowite terapii oszacowano przy założeniu, że przerwanie leczenia występuje każdorazowo przy niewykrywalnym poziomie HBV DNA).

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań, szczegółowa charakterystyka odnalezionych analiz) znajdują się w aneksie (rozdział 14.1.1).

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono 27 analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu. Trzy spośród odnalezionych analiz przeprowadzono wyłącznie w formie analiz kosztów-efektywności [168, 172, 173], 12 wyłącznie w formie analiz kosztów-użyteczności [93, 145, 147, 148, 154, 156, 159, 160, 174–177] oraz 12 zarówno w formie analizy kosztów-efektywności, jak i kosztów użyteczności [138–140, 142–144, 149, 151, 152, 169, 178, 179]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w aneksie (rozdział 14.3).

Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionych analiz

Zgromadzone prace przeanalizowano pod kątem zgodności z definicją ocenianej populacji, analizowanych efektów terapeutycznych oraz porównywanych interwencji. Biorąc pod uwagę powyższe, metodykę niniejszej analizy oraz odnalezionych innych analiz, a także sposób prezentacji wyników w odnalezionych analizach możliwe jest porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami następujących analiz: Almeida 2011 [172], Buti 2009 [178], Kanwal 2005 [159], Shepherd 2006 [147], Veenstra 2008a [177], Veenstra 2008b [144], Wiens 2011 [145] oraz Wu 2010 [139]. Analizy te zostały przeprowadzone w dożywotnim horyzoncie czasowym, prezentowały wyniki, dla co najmniej jednego ocenianego w niniejszej analizie analogu oraz przedstawiały wyniki w zakresie uzyskanego średniego QALY.

W analizie Almeida 2011 średnia długość życia dla osób z ujemnym HBeAg leczonych lamiwudyną wynosi [REDACTED]. Ze względu na brak pełnego opisu metodyki i danych zastosowanych w tej analizie, nie zidentyfikowano ewentualnych przyczyn rozbieżności wyników.

Wyniki analizy Buti 2009 wskazują, że w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku stosowania entekawiru średnia wartość QALY wynosi 16,11 [REDACTED].

W przypadku osób leczonych lamiwudyną QALY [REDACTED].

[REDACTED] Różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w zakresie danych dotyczących użyteczności. W analizie Buti 2009 zastosowano wartości użyteczności zaprezentowanych na 12 międzynarodowym sympozjum dotyczącym wirusowego zapalenia i chorób wątroby, nie przedstawiono jednak dokładnych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowanych w analizie. Wobec czego nie jest możliwe przeprowadzenie dokładnej walidacji między niniejszą analizą a analizą ekonomiczną Buti 2009. Niemniej jednak można stwierdzić, że wykazane różnice nie są znaczne oraz że zachowane są relacje pomiędzy interwencjami - zarówno w analizie Buti 2009, jak i w niniejszych obliczeniach, oszacowano zbliżone wartości QALY dla entekawiru i tenofowiru oraz porównywalne dla adefowiru i lamiwudyny.

W analizie Kanwal 2005 średnia wartość QALY dla osób leczonych lamiwudyną wynosi [REDACTED].

[REDACTED] Różnice te wynikają z różnic w prawdopodobieństwach uzyskania powikłania lub zgonu pacjenta. Wartości tych prawdopodobieństw w analizie Kanwal 2005 są znacznie wyższe w niniejszej analizie. W publikacji nie zamieszczono dokładnego opisu metodyki, co uniemożliwia dokładne zidentyfikowanie rozbieżności w przyjętych prawdopodobieństwach.

Wyniki analizy Shepherd 2006 wskazują, że w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku stosowania lamiwudyny średnia wartość QALY [REDACTED].

[REDACTED]. Różnice te mogą wynikać z różnic w przyjętych wartościach użyteczności rozważanych stanów zdrowia. W analizie Shepherd 2006 założono, że użyteczność stanu zdrowia osoby z WZW B jest taka, sama jak osoby zdrowej, dostosowano natomiast użyteczności do wieku. Dla pozostałych stanów zdrowia (m.in. CC, DC, HCC) obniżono wartości o przyjęte współczynniki, których wartości oszacowano na podstawie odnalezionych badań (część z nich była analizowana również w niniejszej analizie; źródła danych zastosowane w obliczeniach analizy Shepherd 2006 dotyczyły pacjentów z WZW C oraz pacjentów z przeszczepem wątroby).

W analizie Veenstra 2008a w przypadku stosowania entekawiru oszacowane średnia wartość QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED].

Jednym z powodów różnic w wynikach są przyjęte wartości użyteczności dotyczących rozważanych stanów zdrowia. W analizie Veenstra 2008a wartości te były nieco wyższe od przyjętych w niniejszej analizie (jedynie dla stanu przewlekłe WZW B wartość w Veenstra 2008a była znacznie wyższa niż w niniejszej analizie). W analizie Veenstra 2008a założono, że wszyscy pacjenci leczeni są przynajmniej 5 lat, co zdecydowanie podnosi skuteczność terapii (większa skuteczność terapii związana jest z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań choroby). Dodatkowo, w analizie tej nie uwzględniono początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby, który może mieć znaczny wpływ na otrzymywane wyniki. Opisane różnice mogą prowadzić do znacznych różnic w wynikach przeprowadzanych analiz.

W analizach Veenstra 2008b oraz Wiens 2011

Różnica ta wynika zapewne z przyjętych wartości prawdopodobieństw wystąpienia powikłania lub zgonu pacjenta, które są znacznie wyższe w analizie Veenstra 2008b (w analizie Wiens 2011 wartości prawdopodobieństw są takie same jak w Veenstra 2008b). W analizie wartości te oszacowane zostały na podstawie badań, w których było stosunkowo mało pacjentów, co więcej byli to starsi pacjenci, a więc w bardziej zaawansowanej fazie choroby. W modelu przyjętym w analizie Veenstra 2008b nie uwzględniono możliwości wystąpienia lekooporności, co dodatkowo zwiększa różnice w efektywności terapii.

Wyniki analizy Wu 2010 wskazują, że w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku stosowania entekawiru

Różnice w wynikach mogą być spowodowane różnicami w przyjętych wartościach prawdopodobieństw wystąpienia powikłania lub zgonu pacjenta. Prawdopodobieństwa te są nieco wyższe w analizie Wu 2010. Wydaje się, że głównym powodem rozbieżności wyników są różnice w użytecznościach stanów zdrowia, które w każdym przypadku są niższe w analizie Wu 2010. Największą różnicą jest użyteczność stanu zdrowia WZW B, która w niniejszej analizie została przyjęta na poziomie 0,77, natomiast w analizie Wu 2010 wynosi zaledwie 0,52. Wartości użyteczności w analizie Wu 2012 przyjęto na podstawie tego samego badania, co w niniejszej analizie (Levy 2008). Różne wartości wynikają z różnic w populacji. W badaniu Wu 2010 pacjenci pochodzą z Chin, i zgodnie z raportowanymi wynikami w Levy 2008, mają oni zdecydowanie niższe użyteczności rozważanych stanów zdrowia.

Odnalezione analizy ekonomiczne (opisane powyżej) mimo zbliżonych założeń generowały rozbieżne wyniki. Głównym powodem rozbieżności były różnice w przyjętych wartościach parametrów (prawdopodobieństwach wystąpienia powikłań bądź zgonów oraz wartościach użyteczności rozważanych stanów zdrowia). Należy również pamiętać, iż niniejsza analiza została oparta na modelu ściśle dostosowanym do restrykcyjnych zasad leczenia określonych w obowiązującym

7. PODSUMOWANIE

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: [REDACTED]

[REDACTED]. Oszacowane różnice w QALY dla porównania entekawiru z pozostałymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

Oszacowana w modelu średnia długość życia w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi:

Oszacowane różnice w latach życia dla porównania entekawiru z pozostałymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

Wyniki oceny ekonomicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem [REDACTED]

W przypadku stosowania entekawiru średni koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru zamiast lamiwudyny wynosi [REDACTED]. W porównaniu entekawiru z adefowirem entekawir jest terapią dominującą (przynoszącą lepsze efekty zdrowotne przy jednocześnie niższych kosztach). W porównaniu entekawiru z tenofowirem entekawir jest terapią nieznacznie droższą (przynoszącą takie same efekty zdrowotne przy jednocześnie wyższych kosztach).

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że entekawir jest terapią bardziej opłacalną niż lamiwudyna oraz adefowir. Prawdopodobieństwo opłacalności entekawiru względem lamiwudyny dla zdefiniowanego progu opłacalności (105 801 zł) wynosi [REDACTED]

Cena progowa

Cena zbytu netto entekawiru przyjęta w analizie wynosi [REDACTED] za opakowanie 1 mg. W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania entekawiru zamiast lamiwudyny jest równy założonemu progowi opłacalności (105 801 zł) wynosi [REDACTED]. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem współczynnik ten wynosi odpowiednio [REDACTED].

Progowa wartość ceny zbytu netto dla opakowania entekawiru, przy której współczynniki uzyskania dodatkowego QALY (CUR), w dożywotnim horyzoncie czasowym, w porównaniu entekawiru z lamiwudyną są równe wynosi [REDACTED]. W przypadku porównania entekawiru z adefowirem oraz tenofowirem współczynnik ten wynosi odpowiednio [REDACTED].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na jakościową zmianę wyników w porównaniu terapii entekawirem z terapią tenofowirem w przypadku zmiany efektywności tenofowiru. Dla minimalnej efektywności tenofowiru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego terapia tenofowirem dominuje terapię entekawirem. Jest on jednak intuicyjny biorąc pod uwagę wyniki analizy podstawowej: identyczną skuteczność oraz zbliżone koszty ocenianych terapii. Zauważone różnice w terapiach nie są jednak istotne statystycznie.

Największy ilościowy wpływ na wyniki analizy ma brak uwzględnienia dyskontowania kosztów, prowadzący do uzyskania maksymalnych wartości wyników analizy. Z drugiej strony uwzględnienie maksymalnych wartości prawdopodobieństwa zgonu pacjentów prowadzi do uzyskania minimalnych wartości kosztów terapii pacjentów z WZW B. Wyjątek stanowi porównanie z ADV, w którym najniższe koszty całkowite terapii oszacowano przy założeniu, że przerwanie leczenia występuje każdorazowo przy niewykrywalnym poziomie HBV DNA.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na osiągnięte wyniki QALY mają założenia dotyczące dyskontowania efektów zdrowotnych (brak uwzględnienia dyskontowania) prowadzące do uzyskania maksymalnych wartości wyników analizy.

Stwierdzono, że scenariuszem optymistycznym, w którym uzyskano minimalne wartości CUR, jest scenariusz zakładający jednoczesne dyskontowanie kosztów 5% stopą i brak dyskontowania efektów.

Natomiast scenariusz dotyczący maksymalnego początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby, w którym uzyskano największe wartości CUR dla wszystkich analizowanych interwencji, wybrany został, jako scenariusz pesymistyczny.

8. WNIOSKI

Entekawir w dawce 0,5 mg stosowany u pacjentów z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygeny „e” jest interwencją opłacalną względem aktualnie stosowanej w tej populacji pacjentów lamiwudyny. [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że aktualnie adefowir i tenofowir nie są stosowane w Polsce w analizowanej populacji pacjentów. Dopuszczenie stosowania w pierwszej linii leczenia AN u pacjentów HBeAg(-) poszerzy spektrum terapeutyczne pacjentów, u których aktualnie może być stosowana jedynie lamiwudyna. Dodatkowo należy podkreślić, że stosowanie lamiwudyny w pierwszej linii leczenia AN nie jest postępowaniem zalecanym we wskazaniach rejestracyjnych tego leku - lamiwudyna zalecana jest w przypadku braku dostępu do innych AN.

9. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [21]. W ramach analizy nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje w populacji docelowej (za wyjątkiem porównania entekawiru z lamiwudyną). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej, względną efektywność dla porównania entekawiru z adefowirem i tenofowirem oceniono na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych, w których przeprowadzono analizowane porównania w sposób bezpośredni.
- Wnioskowanie dotyczące efektywności interwencji oparte jest na zastępczych punktach końcowych.
- W analizie przyjęto, że efektywność wszystkich terapii w zakresie zaniku HBV DNA w kolejnych latach terapii jest równa efektywności osiągananej po pierwszym roku leczenia.
- Dla LAM oraz ADV prawdopodobieństwo wykształcenia lekooporności oszacowano na podstawie wyników badań dla pacjentów HBeAg. Dla ETV odnalezione badania pozwoliły jedynie na ocenę badanego prawdopodobieństwa w grupie HBeAg(-) w pierwszym roku, wartość w kolejnych latach uzyskano z danych o populacji łącznej. Badania dotyczące TDF opierały się na populacji łącznej.
- Z uwagi na dostępne dane z badań klinicznych w analizie nie rozważano występowania serokonwersji w układzie HBs w wyniku stosowania ocenianego leczenia przeciwwirusowego.
- W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ w żadnym punkcie czasowym. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące lekooporności.
- Prawdopodobieństwa występowania powikłań przewlekłego WZW B (których uniknięcie jest jednym z głównych celów terapeutycznych) określono zależnie nie od stosowanego leczenia, a od stanu zdrowia pacjentów (mierzonego za pomocą poziomu HBV DNA). Wpływ stosowanych interwencji na powikłania przewlekłego WZW B został w ten sposób ujęty w analizie pośrednio.
- W analizie uwzględniono 3 linie leczenia AN, za ostatnią linię przyjmując terapię skojarzoną dwoma AN. W rzeczywistości liczba linii terapii nie jest ściśle zdefiniowana, a zatem może odbiegać od uwzględnionej w niniejszej analizie. Zgodnie z danymi z badania dzienniczkowego „HBV Monitor 2011 Q1” [181] przeprowadzonego przez firmę Synovate na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, średnio u pacjenta stosowane są dwie linie terapii AN.
- W analizie przyjęto jednakową efektywność drugiej i trzeciej linii leczenia AN bez względu na lek stosowany w pierwszej linii. W rzeczywistości skuteczność terapii kolejnych linii może być

uzależniona od leku stosowanego na początku terapii. Na takie zróżnicowanie efektywności kolejnych linii leczenia AN nie pozwoliły dane z odnalezionych badań klinicznych.

- Efektywność i lekooporność II linii terapii przewlekłego WZW B za pomocą AN oszacowano na podstawie skumulowanych wartości dla wszystkich AN stosowanych w monoterapii po niepowodzeniu/lekooporności na wcześniejszą terapię. Odnalezione badania dotyczyły pacjentów z niepowodzeniem/lekoopornością na lamiwudynę. W konsekwencji uwzględnienia skumulowanych wartości efektywności (niezależnych od stosowanej terapii), dane kosztowe dla leków w drugiej linii zostały uśrednione.
- Skuteczność i lekooporność terapii trzeciej linii AN określono na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach prac nad analizą kliniczną, w których porównywano terapię skojarzoną dwoma AN z monoterapią AN. Ostatecznie efektywność trzeciej linii leczenia przeciwwirusowego przyjęto na podstawie danych dla terapii skojarzonej ADV + LAM.
- Z uwagi na niejednoznaczne zapisy programu lekowego odnośnie przerywania leczenia u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA po 24 tygodniach leczenia konieczne było przyjęcie pewnych założeń w tym zakresie. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana stosowanej u pacjenta terapii następuje zawsze po stwierdzeniu występowania lekooporności na przyjmowane leczenie. Ponadto założono, że pacjent z wykrywalnym HBV DNA, u którego nie stwierdzono występowania lekooporności na stosowany lek, kontynuuje terapię do momentu kolejnego oznaczenia wirerii HBV DNA. Następnie, w przypadku wykrywalnego HBV DNA terapia u takiego pacjenta jest zmieniana, niezależnie od wystąpienia lekooporności.
- W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika publicznego koszty terapii porównywanymi preparatami oraz leczenia powikłań związanych z przewlekłym WZW B. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego i wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich.
- W analizie nie uwzględniono współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań. W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B uwzględnionych w analizie. Uwzględnienie (prawdopodobnie niewielkiego) kosztu współpłacenia pacjentów w przypadku leczenia powikłań choroby (a zatem zwiększenie kosztów leczenia powikłań), ze względu na osiągnięte wyniki zdrowotne entekawiru (w pierwszej linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM; dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF) prowadziłoby do ewentualnego zwiększenia różnic pomiędzy entekawirem i pozostałymi interwencjami na korzyść entekawiru. Z tego względu brak uwzględnienia współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań jest założeniem konserwatywnym.

- Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie kosztów hospitalizacji u pacjentów w programie leczenia WZW B, finalnie kosztów tych nie uwzględniono w obliczeniach analizy.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby. Z tego względu na potrzeby analizy przyjęto wartość średnią z danych z odnalezionych badań zagranicznych. Wartości z poszczególnych badań charakteryzowały się znacznym rozrzutem. Wartości uwzględnione w analizie bazowały na wynikach jednego z badań, zaś wyniki drugiego zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.
- W celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu WZW B u pacjentów z remisją choroby wykorzystano przeszukiwanie przeprowadzone w ramach analizy klinicznej przy ograniczeniu się do abstraktów publikowanych po roku 2010. W związku z różnicami dotyczącymi definicji nawrotu choroby w badaniach i w programie leczenia przewlekłego WZW B, rzeczywiste prawdopodobieństwo nawrotu może być różne od uwzględnionego w analizie.
- Tam, gdzie było to możliwe, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania uzależniono od odpowiedzi na leczenie poprzez przyjęcie różnych wartości prawdopodobieństwa dla pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA. Rozróżnienie uwzględniono w przypadku przejścia ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *CC*, ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *HCC* oraz ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *Zgon*. W pozostałych przypadkach prawdopodobieństwo występowania powikłań nie jest różnicowane ze względu na poziom HBV DNA.
- W analizie założono, że przeszczep wątroby przeprowadzany jest u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Ze względu na znikomą liczbę przeszczepów wątroby u pacjentów z HCC w Polsce, w analizie nie uwzględniono możliwości przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC.
- Do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia odnaleziono dwa badania, których wyniki nie są zbieżne. W analizie zastosowano dane z jednego badania, zaś dane z drugiego zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie w przypadku pacjentów, u których wystąpiła remisja lub u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne, jedynym naliczanym kosztem jest monitorowanie stanu zdrowia pacjentów. Koszty monitorowania naliczono zgodnie z listą procedur wymienionych w programie leczenia przewlekłego WZW B przy założonej częstotliwości ich wykonywania przy uwzględnieniu arbitralnych założeń dotyczących wyceny tych procedur.
- Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących pacjentów z WZW C.

10. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza ekonomiczna miała na celu określenie opłacalności entekawiru u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz ujemnym oznaczeniem antygeny HBeAg, u których nie stosowano wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów. Zgodnie z zapisem programu lekowego jedyną terapią finansowaną ze środków publicznych u tych chorych jest lamiwudyna [17], dlatego warunkach polskich stanowi ona podstawowy komparator dla entekawiru w przedmiotowym wskazaniu [21]. Stosowanie w pierwszej linii leczenia lamiwudyny jest niezgodne z aktualnie obowiązującą wiedzą medyczną, a ponadto odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi [25]. Z tego względu przeprowadzono również ocenę kliniczną entekawiru względem pozostałych dwóch preparatów z grupy analogów nukleotydów/nukleozydów (tj. adefowiru i tenofowiru) dopuszczonych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu oraz finansowanych obecnie na identycznych zasadach jak entekawir, czyli po nieskuteczności lamiwudyny [17].

Kluczowym aspektem analizy ekonomicznej jest oszacowanie efektywności interwencji. W ramach niniejszej analizy, efektywność uwzględnionych terapii oszacowano na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Do oszacowania efektywności entekawiru posłużyły randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność ETV z pozostałymi AN, badania obserwacyjne bezpośrednio porównujące ETV z pozostałymi AN oraz jednoramienne badania obserwacyjne dotyczące rzeczywistej efektywności entekawiru. Wszystkie uwzględnione źródła danych wskazują na wysoką skuteczność entekawiru w analizowanej populacji pacjentów. Badania porównujące entekawir z lamiwudyną to badania najwyższej, jakości (randomizowane badania kliniczne). Pozostałe badania randomizowane odnalezione dla AN nie pozwoliły na wiarygodne przeprowadzenie porównania pośredniego z entekawirem, zatem dla porównania ETV vs ADV oraz ETV vs TDF zaczerpnięto dane z badań o niższej jakości - nierandomizowanych badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje. Porównanie entekawiru z pozostałymi AN pozwoliło na stwierdzenie, że ETV należy do najskuteczniejszych obecnie terapii stosowanych w przewlekłym WZW B. Z uwagi na niższą jakość dowodów naukowych uwzględnionych w ocenie efektywności ETV względem ADV oraz TDF wnioski wypływające dla tych porównań z analizy klinicznej, a co za tym idzie, również z analizy ekonomicznej, należy traktować z pewną dozą ostrożności.

Należy podkreślić, że żadne spośród odnalezionych badań z randomizacją nie zostało zaprojektowane do oceny klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak progresja choroby czy zgon z powodów wątrobowych. Wiarygodna ocena tego typu zdarzeń wymagałaby przeprowadzenia obserwacji na dużych liczebnie próbach i w wieloletnim horyzoncie czasowym. Wpływ stosowanych interwencji na klinicznie istotne punkty końcowe został uwzględniony w analizie w sposób pośredni poprzez zróżnicowanie prawdopodobieństwa występowania powikłań wątrobowych i zgonów ze względu na stan pacjenta określony za pomocą surogatów.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu ścieżki leczenia pacjenta z przewlekłym WZW B określonej zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego, w ramach którego prowadzona jest terapia przeciwwirusowa. Zapisy programu lekowego pozostają nieścisłe w niektórych fragmentach, w szczególności odnośnie postępowania z pacjentami w przypadku stwierdzenia u nich wykrywalnego poziomu HBV DNA, przy jednoczesnym braku lekooporności na stosowaną terapię. Brak jest również precyzyjnie określonych zasad postępowania w przypadku konieczności zmiany stosowanej terapii na kolejną linię leczenia przeciwwirusowego. Taki stan rzeczy jest spowodowany koniecznością dostosowania postępowania terapeutycznego do indywidualnego pacjenta. W związku z powyższymi aspektami w analizie konieczne było przyjęcie szeregu założeń odnośnie przebiegu leczenia pacjenta z przewlekłym WZW B. W rzeczywistości praktyka kliniczna może nieco odbiegać od założeń przyjętych w trakcie modelowania, niemniej jednak można przypuszczać, że wnioski wypływające z przeprowadzonej analizy powinny utrzymywać się w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Kwestią budzącą kontrowersje są przyjęte założenia odnośnie wyceny entekawiru w dawce 0,5 mg. Aktualnie technologia ta finansowana jest w ramach wspólnej grupy limitowej z entekawirem w dawce 1 mg, przy takiej samej podstawie limitu za 1 mg wyznaczonej na podstawie wyceny dawki 1 mg. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B [17, 18], entekawir w dawce 0,5 mg wskazany jest u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydów, zaś entekawir w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów uprzednio leczonych analogami nukleozydów/nukleotydów, przy czym wskazania rejestracyjne [1] precyzują dodatkowo, że dawka entekawiru 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ze względu na wskazania do stosowania, dawka 1 mg i dawka 0,5 mg entekawiru nie powinny być wyceniane zgodnie z tą samą podstawą limitu za 1 mg, gdyż obie dawki stosowane są, jako dawki dzienne u różnych pacjentów. Różne koszty dawki dziennej leków dla pacjentów w różnym stadium chorobowym nie wydają się być więc uzasadnione.

Aktualnie ze względu na obniżenie limitu finansowania dla entekawiru w dawce 0,5 mg, pacjenci mają ograniczone możliwości stosowania tej interwencji. [182] Świadczeniodawcy przestają stosować entekawir w dawce 0,5 mg, na jego miejsce stosując połówki tabletek o gramaturze 1 mg lub przestawiając pacjentów na inny rodzaj analogu nukleotydu/nukleozydu [182, 183]. Sytuacja taka nie jest korzystna dla pacjenta i powoduje ograniczenie dostępu do świadczeń. Intencją producenta leku jest zrównanie kosztów obu dawek leku.

Ocenę opłacalności entekawiru przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnej wartości progu opłacalności, wynoszącej 105 801 zł (3 x PKB *per capita*). Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB *per capita* - za rok 2011 - wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 119 751 zł (PKB *per capita* wyniosło 39 917 zł). Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2008–2010, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

W odnalezionych analizach ekonomicznych w większości średnie raportowane QALY były niższe niż w niniejszej analizie. Głównym powodem rozbieżności były różnice w przyjętych wartościach parametrów (prawdopodobieństwach wystąpienia powikłań bądź zgonów oraz wartościach

użyteczności rozważanych stanów zdrowia). Należy również pamiętać, iż niniejsza analiza została oparta na modelu ściśle dostosowanym do restrykcyjnych zasad leczenia określonych w obowiązującym w Polsce programie lekowym, które mogą odbiegać od praktyki klinicznej obowiązującej w innych państwach. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla QALY wahały się [REDACTED] Wyniki niniejszej analizy, dla każdego z rozważanych analogów, zawierały się w zakresie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych. Co więcej wyniki niniejszej analizy są zbieżne z powszechną opinią na temat efektywności stosowania analizowanych terapii w leczeniu pacjentów z WZW B. W szczególności uzyskane rezultaty potwierdzają zasadność zaprzestania stosowania lamiwudyny u pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali analogów nukleotydów/nukleozydów.

11. BIBLIOGRAFIA

1. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Baraclude (Entekawir).
2. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
3. Wawrzynowicz-Syczewska M. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Abbott Voice*. 2005; (3):3–9.
4. Juszczyk J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 1. Kraków 2005.
5. Lok ASF, McMahon BJ. Wytyczne AASLD. Chronic hepatitis B update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3):1–36.
6. Wytyczne GESA, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation*. 2010;1–60.
7. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(5 Suppl):S96–S102.
8. Narodowy Fundusz Zdrowia-HBsAg. <http://www.vis-medica.pl/diagnostyka-laboratoryjna/badania-dla-kobiet-w-ciazy/hbsag> (24.1.2013).
9. Mutants HBsAg. <http://www.abbottdiagnostics.pl/assets/pdf/Architect%20HBsAg%20Mutants%20AGF101.pdf> (24.1.2013).
10. Coffin CS, Fung S, Mangahas M. Wytyczne CASL, Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26:911–937.
11. Hepatitis B Facts: Testing and Vaccination. <http://www.immunize.org/catg.d/p2110.pdf>.
12. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. Wytyczne NIH, Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 150(2):104–112.
13. Chang T-T, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1001–1010.
14. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1011–1020.
15. Przegląd badań laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce wątroby. Diagnostyka - Laboratoria medyczne http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki__plakaty/ulotki_lekarz/Przeglad_Badan_w_diagnostyce_watroby.pdf.
16. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, et al. Wytyczne PGE HBV, Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. 2010; 64;81–82.
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031579> (26.2.2013).
18. Projekt Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031553> (21.2.2013).
19. Skarżyńska-Duk J, Stożek A, Rogóż-Sitek A. Analiza problemu decyzyjnego. Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu b u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny e. HTA Consulting.
20. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (27.10.2011).
21. Skarżyńska-Duk J, Stożek A, Rogóż-Sitek A. Analiza kliniczna. Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu b u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny e. HTA Consulting.
22. 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.
23. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
24. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Viread (Tenofowir).
25. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Zeffix (Lamiwudyna).
26. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Hepsera (Adefowir dipiwoksyl).

27. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Medication Nonadherence with Long-Term Management of Patients with Hepatitis B e antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56(8):2423–2431.
28. Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, et al. Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realstnull study. *Hepatology*. 2012; 56:356A.
29. Raport Bristol-Mayers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463027. 52-week efficacy and cumulative safety through 16-Apr-2004. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463027.pdf>.
30. Raport FDA. Medical Review - Entekawir. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDE_medr.PDF.
31. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatology International*. 2007; 1(3):365–372.
32. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463023. A phase 3 study in China of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463023.pdf>.
33. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, et al. The Impact of Chronic Hepatitis B on Quality of Life: A Multinational Study of Utilities from Infected and Uninfected Persons. *Value in Health*. 2008; 11(3):527–538.
34. Woo G, Tomlinson G, Yim C, et al. Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012; 26(7):445–451.
35. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24(5):535–542.
36. Chen J. Nucleoside analogues in patients with chronic severe hepatitis B for one year survival rate. *Hepatology International*. 2011; 5(1):110.
37. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, et al. Comparison of the efficiency of tenofovir and entacavir for the treatment of nucleos(t)ide naïve patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2011; 5(1):135.
38. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(0172-6390 (Print)):477–480.
39. Hou J, Jia J, Wei L, et al. Randomized, observational study of long-term entecavir treatment versus other standard of care nucleos(t)ide analog therapy in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B from a 'real-world' clinical practice setting in China. *HEPATOLOGY*.
40. Lampertico P, Viganò M, Soffredini R, et al. Entecavir monotherapy in 418 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment.
41. Lee HW, Cha BK, Yang SY, et al. 48 weeks, profound suppression correlates with greater sustained response in treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Hepatology*. 2011; 54:1029A.
42. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):508–514.
43. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Changes of serum HBSAG levels in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under longterm therapy with nucleos(T)ide analogue(S). *Hepatology*. 2011; 54:1054A.
44. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Long-term entecavir (ETV) therapy improves liver stiffness measurements (LSMs) in patients with hbeag-negative chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology*. 2012; 56:380A.
45. Ridruejo E, Silva MO. Safety of long-term nucleos(t)ide treatment in chronic hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11(1744-764X (Electronic)):357–360.
46. Wong GL, Wong VW, Chan HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years. *Aliment.Pharmacol.Ther*. 2012; 35(1365-2036 (Electronic)):1326–1335.
47. Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(1572-0241 (Electronic)):1264–1271.
48. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a lower probability of disease progression: Results from 377 chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2011; 54:481A–482A.
49. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol.Int*. 2011; (1936-0541 (Electronic)):
50. Chang T-T, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005; 129(4):1198–1209.
51. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130(7):2039–2049.

52. Ha M, Zhang G, Diao S, et al. Rescue Therapy for Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B: Adefovir Monotherapy, Adefovir Plus Lamivudine or Entecavir Combination Therapy. *Internal Medicine*. 2012; (51):1509–1515.
53. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, et al. Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 2010; 82(11):1835–1842.
54. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 25(1):54–60.
55. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52(12):3444–3447.
56. Ijaz S, Arnold C, Dervisevic S, et al. Dynamics of lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir monotherapy versus lamivudine plus adefovir combination therapy. *Journal of Medical Virology*. 2008; 80(7):1160–1170.
57. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):91–101.
58. Perrillo R, Hann H-W, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):81–90.
59. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 45(2):307–313.
60. Sung JJY, Lai J-Y, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(5):728–735.
61. An P, Bian L, Yin B, et al. Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59(113):228–230.
62. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):808–816.
63. Marcellin P, Chang TT, Lim S, et al. Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 MG in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:655A.
64. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008; 48(3):750–758.
65. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):800–807.
66. Raport FDA. Medical Review. - Adefovir. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm.
67. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney International*. 2004; 66(3):1153–1158.
68. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(4):625–633.
69. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006; 131(6):1743–1751.
70. Gish RG, Lok AS, Chang T-T, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133(5):1437–1444.
71. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463022. A phase 3 study of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection who are positive for hepatitis B e antigen. <http://ctr.bms.com/pdf/AI463022.pdf>.
72. Shindo M, Chayama K, Mochida S, et al. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology International*. 2009;
73. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52(6):791–799.
74. Chan H, Heathcote EJ, Marcellin P. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147(11):745–754.
75. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(3):889–896.
76. Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *Journal of Digestive Diseases*. 2009; 10(2):131–137.

77. He Z, Wang J, Liu K, et al. Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012; 36(6):592–597.
78. Marcellin P, Buti M, Gane E. Six years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical, and serological responses with no detectable resistance. *63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 9 listopad 2012; Boston, MA. .
79. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2011; 54:480A.
80. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M. Week 96 Resistance Surveillance for HBeAg Positive and Negative Subjects with Chronic HBV Infection Randomized to Receive Tenofovir DF 300 mg QD.
81. Snow-Lampart A, Chappell B, Sorbel J. Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir DF. *EASL 45th Annual Meeting*; 14 kwiecień 2010; Vienna Austria. .
82. Snow-Lampart A, Kitrinis KM, Chappell BJ, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010; 52:977A.
83. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23):2442–2455.
84. Cho SW, Kim SS, Lee, Dami, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in hepatitis e antigen negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2012;
85. Ha M, Zhang G, Diao S, et al. A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with stringent cessation criteria for adefovir. *Archives of Virology*. 2011; 157(2):285–290.
86. Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34(3):344–352.
87. Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26(3):456–460.
88. Iloeje U, Yang H, Su J, et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*. 2006; 130(3):678–686.
89. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(11):2886–2895.
90. Chen Y-C, Chu C-M, Yeh C-T, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatology International*. 2007; 1(1):267–273.
91. Chen C-J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(1):65–73.
92. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2001; 34(2):306–313.
93. Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-Utility Analysis of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Chronic Hepatitis B. *Value in Health*. 2010; 13(8):922–933.
94. GUS, Central Statistical Office L. Ludnosc - bilans opracowany w oparciu o wyniki NSP 2011.
95. Poltransplant. Biuletyn. <http://www.poltransplant.org.pl/publikacje.html> (9.5.2012).
96. Iloeje UH, Yang H, Jen C, et al. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5(8):921–931.
97. Tong MJ, Blatt LM, Tyson KB, et al. Death From Liver Disease and Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Prospective Study. *Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 2(1):41–47.
98. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992; 103(5):1630–1635.
99. Yang B, Xia J, Huang L, et al. [Changes of clinical aspect of primary liver cancer in China during the past 30 years--control study for 3,250 cases with primary liver cancer]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2003; 83(12):1053–1057.
100. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001; 48(2):251–259.
101. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/spip.php?article157> (29.1.2013).
102. Wykaz świadczeń gwarantowanych lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz warunki ich realizacji. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal1_pop_27102010.pdf (14.2.2013).
103. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (14.2.2013).

104. Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5324> (21.2.2013).
105. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, et al. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland – health care professionals survey. *Value In Health*. 2012; 15:A277–A575.
106. 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; 4:
107. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>.
108. Mały rocznik statystyczny Polski 2012. Główny Urząd Statystyczny http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/oz_maly_rocznik_statystyczny_2012.pdf.
109. Chan HL-Y. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53(10):1494–1498.
110. Chan HL-Y, Tse C-H, Mo F, et al. High Viral Load and Hepatitis B Virus Subgenotype Ce Are Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(2):177–182.
111. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40(4):883–891.
112. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2007; 57(1):84–90.
113. Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 20(3):281–287.
114. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1995; 22(2):432–438.
115. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, et al. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1984; 101(5):613–616.
116. Xu B, Hu D-C, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18(12):1345–1352.
117. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology*. 1997; 145(11):1039–1047.
118. Mok TSK. An Intensive Surveillance Program Detected a High Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Hepatitis B Virus Carriers With Abnormal Alpha-Fetoprotein Levels or Abdominal Ultrasonography Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(31):8041–8047.
119. Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. http://www.aotm.gov.pl/bjp/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_CUA_Victerlis_boc_eprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
120. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):629–636.e1.
121. Chu C-M, Hung S-J, Lin J, et al. Natural history of hepatitis b e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *The American Journal of Medicine*. 2004; 116(12):829–834.
122. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002; 35(6):1522–1527.
123. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(3):383–388.
124. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1988; 8(3):493–496.
125. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, et al. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver*. 1989; 9(4):235–241.
126. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61(10):1942–1956.
127. Chiamonte M, Stroppolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999; 85(10):2132–2137.

128. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998; 82(5):827–835.
129. Kato Y, Nakata K, Omagari K, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. *Cancer*. 1994; 74(8):2234–2238.
130. Kilic ZMY, Kuran S, Akdogan M, et al. The long-term effects of lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative liver cirrhosis. *Advances in Therapy*. 2008; 25(3):190–200.
131. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class a compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *Journal of Medical Virology*. 2006; 78(4):459–465.
132. Komunikat z dnia 17 października 2007 roku Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=2910&b=1&szukana=wirusowe> (21.2.2013).
133. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 2005; 34(1):132–137.
134. GUS, Central Statistical Office. Trwanie zycia w 2011 roku.
135. Tong MJ. Feature Article: Death From Liver Disease and Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Prospective Study :: Gastroenterology & Hepatology :: Our Publications :: Millennium Medical Publishing. http://www.clinicaladvances.com/index.php/our_publications/gastro_hep-article/830/ (22.7.2010).
136. Hui AY, Chan HL, Leung NW, et al. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002; 34(5):569–572.
137. Malkowski Piotr. Rak wtrobowokomorkowy - epidemiologia i leczenie. Przegląd epidemiologiczny.
138. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, et al. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(11):963–977.
139. Wu B, Li T, Chen H, et al. Cost-Effectiveness of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B in China: A Markov Analysis. *Value in Health*. 2010; 13(5):592–600.
140. Wu B, Shen J, Cheng H. Cost-effectiveness analysis of different rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B in China. *BMC health services research*. 2012; 12:385.
141. Taiwan Cancer Registry and Death Registry, <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=N2>.
142. Sullivan SD, Veenstra DL, Chen P-J, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(9):1494–1499.
143. Vanagas G, Padaiga Z, Mickevičienė A. Cost-effectiveness and cost-utility of the treatment of chronic hepatitis B with peginterferon alfa-2a, interferon alfa, and lamivudine in Lithuania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2010; 46(12):835–842.
144. Veenstra DL, Sullivan SD, Lai M-Y, et al. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008; 11(2):131–138.
145. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Cost-effectiveness of telbivudine versus lamivudine for chronic hepatitis B. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2011; 15(3):225–230.
146. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1993; 43(1):7–26.
147. Shepherd J, Jones J, Takeda A, et al. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(28):iii–iv, xi–xiv, 1–183.
148. Takeda A, Jones J, Shepherd J, et al. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(2):75–88.
149. Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 19(8):631–638.
150. Department of Human Services South Australian Cancer Registry Data, Epidemiology of Cancer in South Australia. Incidence, mortality and survival, 1977 to 1996.
151. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2000; 17(5):409–427.
152. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, et al. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002; 17(2):153–164.
153. SEER Web Site. <http://seer.cancer.gov/> (12.2.2013).

154. Enriquez AD, Campbell MS, Reddy KR. Cost-effectiveness of suppressing hepatitis B virus DNA in immune tolerant patients to prevent hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 26(3):383–391.
155. Statistics Canada. Complete life table 7, <http://www.statcan.gc.ca/pub/84-537-x/4064441-eng.htm>.
156. He J, Bowen JM, Xie F, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Antiviral Treatments for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B in Canada. *Value in Health*. 2012; 15(6):894–906.
157. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(1):62–67.
158. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2000; 32(2):233–238.
159. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, et al. Treatment Alternatives for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(10):821–831.
160. Kanwal F, Farid M, Martin P, et al. Treatment Alternatives for Hepatitis B Cirrhosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(9):2076–2089.
161. Krawczyk M, Grąt M, Barski K, et al. 1000 liver transplantations at the Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw—analysis of indications and results. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2012; 84(6):304–312.
162. Kim JH, Kwon SY, Lee YS, et al. Virologic Response to Therapy Increases Health-Related Quality of Life for Patients With Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(3):291–296.
163. Ong SC, Mak B, Aung MO, et al. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2008; 47(4):1108–1117.
164. Ratcliffe J. Assessing health-related quality of life pre[ndash] and post[ndash] liver transplantation: A prospective multicenter study. *Liver Transplantation*. 2002; 8(3):263–270.
165. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, et al. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.
166. Zarządzenie Nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3912>.
167. Uchwała Nr 30/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 października 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5103>.
168. Orlewska E. The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(5):405–421.
169. Orlewska E, Zammit D, Yuan Y, et al. The cost-effectiveness analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients in Poland. *Exp Clin Hep*. 2008; 4(3-4):20–28.
170. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2012. Główny Urząd Statystyczny.
171. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w styczniu 2013 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/CH_inflacja_1m_2013.pdf.
172. Almeida AM, da Silva AL, Cherchiglia ML, et al. Chronic Hepatitis B Treatment: The Cost-Effectiveness of Interferon Compared to Lamivudin e. *Value in Health*. 2011; 14(5):S24–S28.
173. Shau W, Tsai I, Scuffham P, et al. Cost Effectiveness And Budget Impact Of Lamivudine Antiviral Treatment For Chronic Hepatitis Type B Patients In Taiwan. *ISPOR 8th Annual European Congress*; 2005.
174. Dakin H, Sherman M, Fung S, et al. Cost effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B from a Canadian public payer perspective. *PharmacoEconomics*. 2011; 29(12):1075–1091.
175. Orozco Giraldo JJ, Valencia JE, Aiello E, et al. [An adapted model of cost-effectiveness analysis for the drug entecavir vs pegylated interferon in Venezuela]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2012; 42(3):207–215.
176. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:23–29.
177. Veenstra DL, Spackman DE, Di Bisceglie A, et al. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 27(12):1240–1252.
178. Buti M, Brosa M, Casado MA, et al. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B☆. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(4):640–646.
179. Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(11):937–949.

180. Ewa Orlewska, Danielle Zammit, Yong Yuan, Lucie Kutikova, Hanna Berak, Waldemar Halota, Joel Hay. The cost-effectiveness analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients in Poland. *Exp Clin Hep* 2008.
181. Synovate HBV Monitor 2011 Q1 EMEA.
182. Koalicja Hepatologiczna: chorzy na WZW B mają ograniczony dostęp do skutecznej terapii. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Zakazenia-Szpitalne/Koalicja-Hepatologiczna-chorzy-na-WZW-B-maja-ograniczony-dostep-do-skutecznej-terapii,128205,1015.html>.
183. Jak nie stracić na lekowych zakupach. <http://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zarzadzanie/Jak-nie-stracic-na-lekowych-zakupach,128204,1.html>.
184. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (27.12.2012).
185. CEA Registry. Database, <https://research.tufts-nemc.org/cear/search/weight0.aspx> (27.12.2012).
186. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1995; 22(6):1863–1873.
187. Bondini S, Kallman J, Dan A, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2007; 27(8):1119–1125.
188. Dan AA, Kallman JB, Srivastava R, et al. Impact of chronic liver disease and cirrhosis on health utilities using SF-6D and the health utility index. *Liver Transplantation*. 2008; 14(3):321–326.
189. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, et al. Functional status, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with cirrhosis. *Revista brasileira de fisioterapia (São Carlos (São Paulo, Brazil))*. 2012; 16(1):30–34.
190. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Systematic Review: Health-State Utilities in Liver Disease: A Systematic Review. *Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582–592.
191. Pwu R-F, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2002; 101(9):632–641.
192. Wong JB, Koff RS, Tine F, et al. Cost-effectiveness of Interferon- α 2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 122(9):664–675.
193. Gwiosda B, Krzystek J, Nieszczyński G, et al. Cost-Utility Analysis Of Tenofovir In Comparison With Other Nucleoside Analogues (AN) In Chronic Hepatitis B (CHB) Treatment. *ISPOR 14th Annual European Congress*; listopad 2011; Madrid, Spain. .

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Dawki dobowe - analogi nukleotydo/nukleozydowe.....	20
Tabela 2.	Wyniki analizy klinicznej w zakresie wystąpienia serokonwersji w układzie HBs [21].....	22
Tabela 3.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do zaniku HBsAg [21].....	23
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie.....	27
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych uwzględnionych w analizie.....	29
Tabela 6.	Początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby	36
Tabela 7.	Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach prezentujących efektywność entekawiru.....	38
Tabela 8.	Efektywność leczenia entekawirem - wartości wykorzystane w analizie.....	40
Tabela 9.	Efektywność względne dla lamiwudyny, adefowiru i tenofowiru - wartości wykorzystane w analizie.....	41
Tabela 10.	Zestawienie wyników badań dotyczących skuteczności leczenia drugiej linii AN.....	42
Tabela 11.	Efektywność drugiej linii leczenia za pomocą AN.....	43
Tabela 12.	Zestawienie wyników badań dotyczących skuteczności leczenia terapią skojarzoną AN.....	44
Tabela 13.	Efektywność interwencji LAM + ADV - wartości przyjęte w obliczeniach analizy	45
Tabela 14.	Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w pierwszej linii leczenia.....	49
Tabela 15.	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszej linii - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	50
Tabela 16.	Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia.....	51
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	52
Tabela 18.	Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia	52
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	53
Tabela 20.	Zestawienie badań dotyczących nawrotów u pacjentów HBeAg(-)	54
Tabela 21.	Podsumowanie skumulowanych prawdopodobieństw nawrotu z odnalezionych badaniach.....	55
Tabela 22.	Prawdopodobieństwo nawrotu - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	56
Tabela 23.	Częstość występowania CC u pacjentów z przewlekłym WZW B - Iloeje 2006	57
Tabela 24.	Częstość występowania CC u pacjentów z przewlekłym WZW B - pozostałe badania	58
Tabela 25.	Ryzyko względne wystąpienia CC w zależności od statusu HBeAg - Iloeje 2006.....	58
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo wystąpienia CC (wartości kwartalne) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy podstawowej	59
Tabela 27.	Prawdopodobieństwo wystąpienia CC - wartości zastosowane w analizie wrażliwości.....	59
Tabela 28.	Częstość występowania DC u pacjentów z CC.....	60
Tabela 29.	Prawdopodobieństwo występowania DC - pozostałe badania.....	60
Tabela 30.	Prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC (wartości kwartalne) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	61
Tabela 31.	Częstość występowania HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B - Chen 2006.....	62
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań.....	62
Tabela 33.	Hazard względne wystąpienia HCC w zależności od statusu HBeAg - Chen 2006.....	62
Tabela 34.	Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC w pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań o statusie HBeAg(-) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	63
Tabela 35.	Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań o statusie HBeAg(-) - wartości uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz 12b).....	63

Tabela 36.	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC – pozostałe badania	63
Tabela 37.	Częstość występowania HCC u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	64
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy	64
Tabela 39.	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC - pozostałe badania.....	65
Tabela 40.	Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia HCC u pacjentów z DC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	66
Tabela 41.	Liczba przeszczepów wątroby wraz ze wskazaniem do przeszczepu w Polsce na podstawie danych Poltransplantu	66
Tabela 42.	Prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów z DC	68
Tabela 43.	Zgony u pacjentów z przewlekłym WZW B - Iloeje 2007	68
Tabela 44.	Hazard względny zgonu w zależności od statusu HBeAg, dane z badania Iloeje 2007.....	69
Tabela 45.	Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) - wartości zastosowane w obliczeniach analizy	69
Tabela 46.	Zgony u pacjentów z CC	70
Tabela 47.	Hazard względny zgonu w zależności od statusu HBeAg - Iloeje 2007.....	71
Tabela 48.	Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z CC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy	71
Tabela 49.	Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z CC - pozostałe badania.....	72
Tabela 50.	Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z DC - wyniki odnalezionych badań.....	72
Tabela 51.	Prawdopodobieństwo kwartalne wystąpienia zgonu u pacjentów z DC - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	73
Tabela 52.	Charakterystyka źródeł oceniających prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z HCC	73
Tabela 53.	Zgony u pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby - Yang 2003	75
Tabela 54.	Prawdopodobieństwo kwartalne zgonu u pacjentów z HCC - wartości zastosowane w analizie.....	75
Tabela 55.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR.....	76
Tabela 56.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie danych Poltransplantu.....	76
Tabela 57.	Prawdopodobieństwo zgonu okołoperacyjnego przy LT - Krawczyk 2012.....	77
Tabela 58.	Prawdopodobieństwa przeżycia po przeszczepie wątroby - przesunięcie.....	78
Tabela 59.	Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów po przeszczepie wątroby	78
Tabela 60.	Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta	78
Tabela 61.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w obliczeniach - wartości średnie.....	79
Tabela 62.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - wartości z publikacji włączonych do analizy	80
Tabela 63.	Użyteczności stanów zdrowia - wartości zastosowane w analizie.....	81
Tabela 64.	Ceny jednostkowe opakowań leków – aktualny wykaz leków refundowanych.....	82
Tabela 65.	Ceny jednostkowe leków - analiza wrażliwości	83
Tabela 66.	Średnie koszty dziennej terapii - wartości zastosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia.....	84
Tabela 67.	Roczne koszty monitorowania terapii AN	85
Tabela 68.	Badania kontrolne wykonywane pacjentom w ramach monitorowania po wyłączeniu z programu lekowego	86
Tabela 69.	Roczny koszt monitorowania pacjentów wyłączonych z programu lekowego	87
Tabela 70.	Koszty hospitalizacji	87
Tabela 71.	Roczne koszty leczenia powikłań.....	88
Tabela 72.	Roczne koszty leczenia powikłań - wartości uwzględnione w analizie	89
Tabela 73.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	98
Tabela 74.	Wyniki oceny klinicznej (wartość średnia i 95% przedział ufności) [lata]	99
Tabela 75.	Wyniki analizy kosztów - analiza podstawowa [zł].....	100
Tabela 76.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów - analiza podstawowa [tys. zł]	100
Tabela 77.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności - analiza podstawowa [zł]	101

Tabela 78.	Cena progowa dla opakowania ETV, dla której ICUR jest równy progowi opłacalności w porównaniu z LAM, ADV i TDF.....	102
Tabela 79.	Cena progowa dla opakowania ETV, dla której współczynniki CUR w porównaniu z LAM, ADV i TDF są równe	102
Tabela 80.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	111
Tabela 81.	Wyniki całkowite - jednokierunkowe analizy wrażliwości	115
Tabela 82.	Wyniki inkrementalne - jednokierunkowe analizy wrażliwości.....	117
Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	145
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie Medline	148
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazach ISPOR, NICE, SMC oraz NHS	148
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie CADTH	149
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie AOTM.....	149
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie PBAC.....	149
Tabela 89.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowaniem rejestru analiz ekonomicznych CEAR.....	149
Tabela 90.	Charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie efektywności trzeciej linii.....	152
Tabela 91.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline	153
Tabela 92.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie CEAR.....	154
Tabela 93.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie.....	156
Tabela 94.	Strategia wyszukania danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań przewlekłego WZW B oraz zgonów zastosowana w bazie Medline	159
Tabela 95.	Strategia wyszukania danych dotyczących początkowego odsetka osób z marskością wątroby w Polsce zastosowana w bazie Medline.....	160
Tabela 96.	Charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie występowania powikłań i śmiertelności	162
Tabela 97.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących kosztów leczenia powikłań WZW B w Polsce.....	165
Tabela 98.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	167
Tabela 99.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	172

Spis rysunków

Rysunek 1.	Algorytm postępowania terapeutycznego zgodnie z aktualnym programem leczenia przewlekłego WZW B [17].....	14
Rysunek 2.	Diagram modelu Markowa.....	94
Rysunek 3.	Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego WZW B	151
Rysunek 4.	Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia	155
Rysunek 5.	Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego powikłań choroby i śmiertelności pacjentów z przewlekłym WZW B.....	161

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 83.
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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.1	
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.2 oraz 5.3	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.3	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Tabela 76	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Tabela 77	
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;	nd	
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;	Tabela 78	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Efektywność i lekooporność w pierwszej linii	Tabela 8, Tabela 9, Tabela 15
	Efektywność i lekooporność w drugiej linii	Tabela 11, Tabela 17
	Efektywność i lekooporność w trzeciej linii	Tabela 13, Tabela 19
	Nawroty	Tabela 22 Tabela 60
	Prawdopodobieństwa powikłań i śmiertelności pacjentów	Tabela 60
	Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 63

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
		Koszty leków, monitorowania, hospitalizacji i powikłań
		Tabela 64, Tabela 66, Tabela 67, Tabela 70, Tabela 72
6.	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1
7.	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej 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 (...)	nd
§ 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.	nd
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	8.	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	9.	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
		nd
		nd
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	10.	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
	11.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)
	12.	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.
		Tabela 77
		Tabela 77
		Tabela 79
§ 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. 2.10
§ 5.8		

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.1.3
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.3.1
14. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 2.10, 2.13, 3
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Tabela 81
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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. 14.3, 14.1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

nd - nie dotyczy

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania oraz charakterystyki badań

14.1.1. Analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów w przewlekłym WZW B przeszukano bazę Medline przez PubMed, rejestr analiz ekonomicznych CEAR oraz bazy ISPOR, NICE, CADTH, AOTM, SMC, NHS i PBAC.

Wszystkie przeszukania przeprowadzono w dniach 2–3 stycznia 2013 roku. Strategie wyszukiwania stosowane w pozostałych bazach przedstawiono w (Tabela 84 - Tabela 89)

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#6	#5 AND #4 AND #3	481
#5	econ* OR economic OR "cost-benefit" OR "cost benefit" OR "cost-consequences" OR "cost consequences" OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "decision tree" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "economic review" OR model OR models OR „cost analysis" OR „costs analysis"	2 830 419
#4	(lamivudine OR Zeffix OR Lamivudine Teva OR adefovir OR Hepsera OR entecavir OR Baraclude OR tenofovir OR Viread)	10 079
#3	#2 OR #1	73 183
#2	"hepatitis b"	71 371
#1	HBV	25 524
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku		

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazach ISPOR, NICE, SMC oraz NHS

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników ISPOR	Liczba wyników NICE	Liczba wyników SMC	Liczba wyników NHS
#1	(lamivudine OR Zeffix OR Lamivudine Teva OR adefovir OR Hepsera OR entecavir OR Baraclude OR tenofovir OR Viread) AND (HBV OR "hepatitis b")	63	15	9	45
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku					

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie CADTH

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	HBV "hepatitis b"	33
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku		

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie AOTM

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hepatitis b	0
#2	hbv	0
#3	wzw	0
#4	wirusowe zapalenie wątroby	45
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku		

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie PBAC

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"hepatitis b" economic lamivudine	42
#2	"hepatitis b" economic entecavir	21
#3	"hepatitis b" economic adefovir	23
#4	"hepatitis b" economic tenofovir	16
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku		

Tabela 89.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowaniem rejestru analiz ekonomicznych CEAR

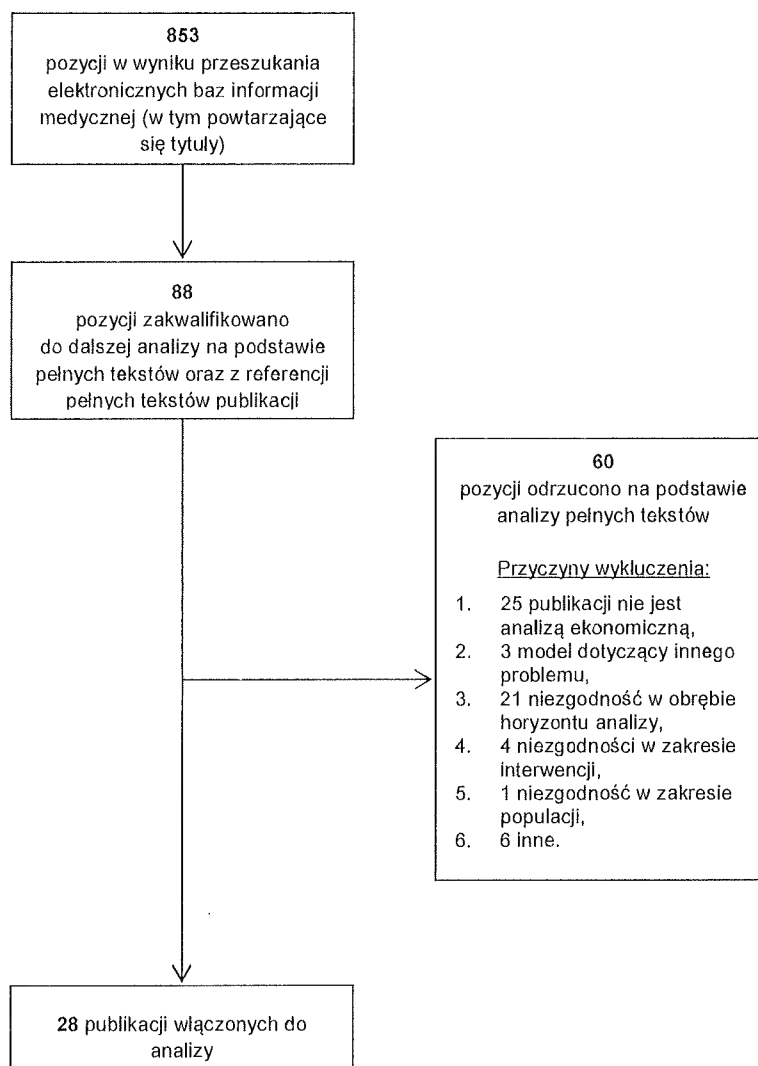
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hepatitis b	59
Data wyszukania: 2 stycznia 2013 roku		

W wyniku systematycznego przeszukania bazy Medline, rejestru CEAR, baz ISPOR, NICE, CADTH, AOTM, SMC, NHS i PBAC oraz niesystematycznego przeszukania zasobów internetowych odnaleziono łącznie 853 publikacje (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również przeszukanie w

oparciu o cytowane źródła danych nieodnaleziono we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy włączono 88 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 28 analiz. Na poniższym rysunku (Rysunek 3) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W rozdziale 14.3 zaprezentowano zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu.

Rysunek 3.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego WZW B



14.1.2. Trzecia linia terapii przeciwwirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań analizowanych pod kątem efektywności i lekooporności trzeciej linii terapii przeciwwirusowej uwzględnionej w analizie.

Tabela 90.
Charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie efektywności trzeciej linii

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczba ość próby	Status HBeAg	Charakterystyka
Akyildiz 2007 [55]	Badanie retrospektywne	Turcja	29	mix	Cel badania: ocena skuteczności monoterapii adefowirem oraz terapii skojarzonej LAM + ADV. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B z wyrównaną marskością wątroby, lekooporni na LAM.
Ha 2012 [52]	Badanie retrospektywne	Chiny	30 (32)	mix	Cel badania: ocena skuteczności monoterapii adefowirem oraz terapii skojarzonej LAM + ADV i ADV + ETV. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B i lekoopornością na LAM, w analizie uwzględniono pacjentów leczonych ADV + LAM (ADV + ETV).
Ijaz 2008 [56]	Badanie retrospektywne	Wielka Brytania	4	mix	Cel badania: ocena dwóch terapii: a) dołączenia ADV do LAM, b) zmiana terapii na ADV. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B nieleczeni AN, w analizie uwzględniono pacjentów u których wystąpiła lekooporność na LAM po stosowaniu tego analogu.
Peters 2004 [57]	Badanie retrospektywne	Stany Zjednoczone	20	~ dodatni	Cel badania: ocena skuteczności monoterapii adefowirem oraz terapii skojarzonej LAM + ADV. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B z wyrównaną marskością wątroby, lekooporni na LAM, w analizie uwzględniono wyniki dla grupy pacjentów ADV + LAM.
Perrillo 2004 [58]	Badanie retrospektywne	Stany Zjednoczone	46	dodatni	Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ADV + LAM. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B z wyrównaną marskością wątroby, lekooporni na LAM.
Rapti 2007 [59]	Badanie retrospektywne	Grecja	28	ujemny	Cel badania: ocena skuteczności monoterapii adefowirem oraz terapii skojarzonej LAM + ADV. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B i z lekoopornością na LAM u których doszło do przelomu wirusologicznego.
Ryu 2010 [53]	Badanie retrospektywne	Korea	47	mix	Cel badania: porównanie skuteczności terapii ADV + LAM z monoterapią ETV (po wcześniejszej terapii LAM). Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B z lekoopornością na LAM.
Sung 2008 [60]	Badanie retrospektywne	Chiny, Niemcy, Kanada, UK, Singapur	53	dodatni	Cel badania: ocena efektywności terapii skojarzonej u pacjentów wcześniej nieleczonych AN. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B.

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczba prób	Status HBeAg	Charakterystyka
Vassiliadis 2009 [54]	Badanie retrospektywne	Grecja	45	ujemny	Cel badania: ocena dwóch terapii: a) dołączenia ADV do LAM, b) zmiana terapii na ADV Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B i lekoopornością na LAM

14.1.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeszukano bazę Medline przez PubMed [184] oraz rejestr analiz ekonomicznych CEAR [185].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 stycznia 2013 roku.

Tabela 91.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#25	Search ((#1) AND #12) AND #24	51
#24	Search (((((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23	15 248
#23	Search "eq 5d"	2 268
#22	Search eq-5d	2 268
#21	Search euroqol	1 808
#20	Search "sf 36"	11 394
#19	Search sf-36	11 394
#18	Search "sf 6D"	309
#17	Search sf-6D	309
#16	Search tto	545
#15	Search "time trade off"	686
#14	Search "standard gamble"	618
#13	Search HUI-3	49
#12	Search (((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	291 282
#11	Search HRQL	2 102
#10	Search QLY	6
#9	Search "quality adjusted life years"	7 130
#8	Search QUALY	32
#7	Search QALY	8 312
#6	Search qol	16 629

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	Search quality-of-life	191 015
#4	Search "quality of life"	165 118
#3	Search utilities	3 611
#2	Search utility	102 754
#1	Search (HBV OR (hepatitis AND b))	81 646
Data wyszukanła: 3 stycznia 2012 roku		

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie CEAR przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 stycznia 2013 roku.

Tabela 92.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie CEAR

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Hepatitis B	59
Data wyszukania: 3 stycznia 2013 roku		

W wyniku przeszukania baz Medline oraz CEAR odnaleziono łącznie 110 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również ponowne przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Przejrzano również analizy ekonomiczne, znalezione w ramach przeszukania zastosowanego w niniejszej analizie (rozdz. 14.1.1). Odnaleziono w ten sposób trzy publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przewlekłym WZW B (Crowley 2000 [151], Dusheiko 1995 [186], Ong 2008 [163]) oraz jedną dotyczącą użyteczności stanów zdrowia związanych z przeszczepem wątroby (Ratcliffe 2002 [164]). Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 47 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 13 badań, na podstawie których ustalono relację pomiędzy parametrami klinicznymi a użytecznością stanów zdrowia. Poniżej (Rysunek 4) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 93) przedstawiono szczegółową charakterystykę publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 4.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia

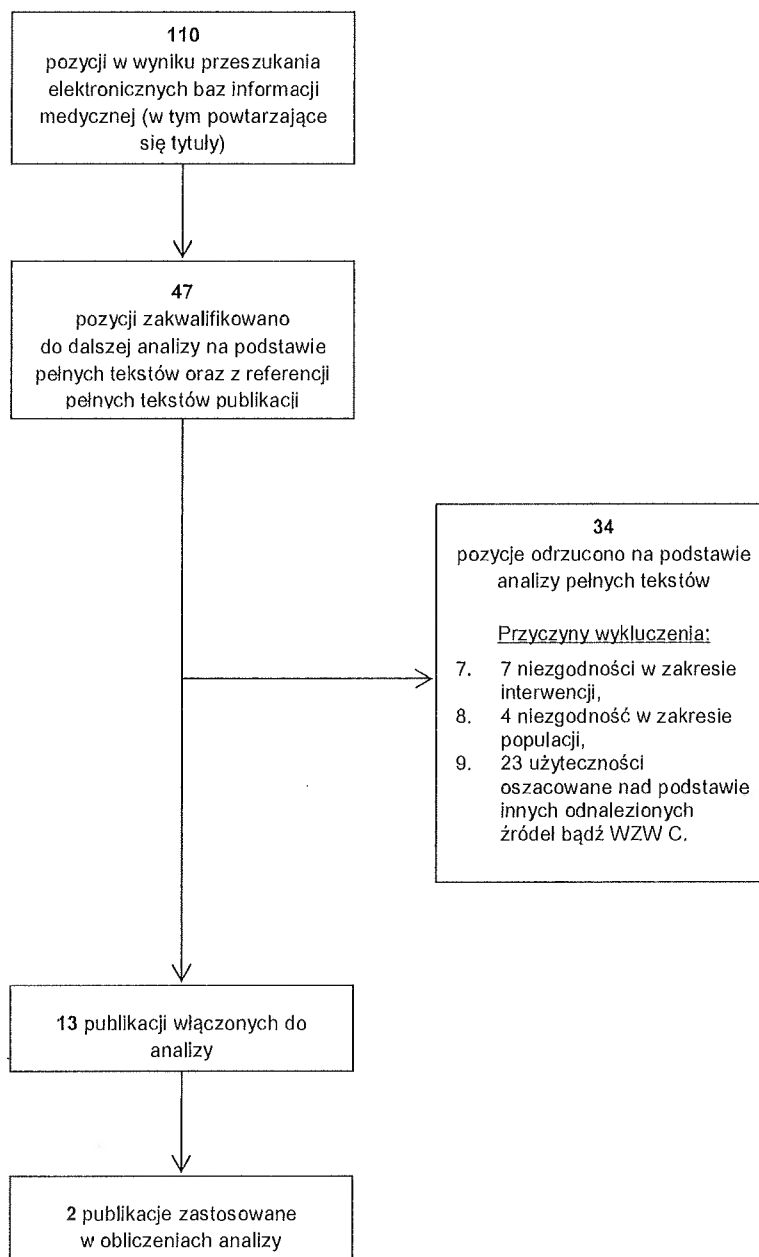


Tabela 93.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Bondini 2007 [187]	SF-36 HUI2, HUI3 CLDQ	68 pacjentów z przewlekłym WZW B oraz 18 pacjentów z pierwotną marskością żółciową	USA	Cel badania: Porównanie jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW B, przewlekłym WZW C, pierwotną marskością żółciową oraz zdrową grupą kontrolną. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B, WZW C oraz pierwotną marskością wątroby, wyniki podawane osobno dla poszczególnych jednostek chorobowych.	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy ze względu na odmienne metody pomiaru (w analizie zastosowano użyteczności oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Crowley 2000 [151]	Panel ekspercki	4	Australia	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności stosowania LAM u pacjentów z przewlekłym WZW B	Badanie nieuwzględniono w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane przez panel ekspercki)
Dan 2008 [188]	SF-6D HUI2	51	USA	Cel badania: Ocena jakości życia u pacjentów z chorobami wątroby, porównanie wartości użyteczności pomiędzy typami chorób wątroby. Populacja: Pacjenci z przewlekłym WZW B, przewlekłym WZW C lub cholestatyczną chorobą wątroby, wyniki podawane osobno dla poszczególnych jednostek chorobowych.	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (w analizie zastosowano użyteczności oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Dusheiko 1995 [186]	Panel ekspercki	x	Wielka Brytania	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α u pacjentów z WZW B lub WZW C	Badanie nieuwzględniono w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane przez panel ekspercki)
Galant 2012 [189]	SF-36	14	Brazylia	Cel badania: Ocena funkcjonalności, siły mięśni oddechowych i jakości życia pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu wątroby.	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (w analizie zastosowano użyteczności oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Kim 2012 [162]	EQ-5D CLDQ	4078	Korea	Cel badania: ocena zmiany jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW B, u których zastosowano pierwszą linię leczenia AN lub wdrożono leczenie ratunkowe. Uwaga: wyniki prezentowane dla populacji pacjentów z WZW B łącznie, bez podziału na stany chorobowe, takie jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy.	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach. Prezentowane wartości użyteczności dotyczyły pacjentów z przewlekłym WZW B łącznie, bez podziału na poszczególne stany zdrowia rozważane w niniejszej analizie.

Publikacja	Sposob pomiaru	Liczebnosc proby (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Levy 2008 [33]	Metoda loterii (Standard Gamble)	600 zdrowych i 534 chorych	USA, Kanada, UK, Hiszpania, Hong Kong, Chiny	<p>Cel badania: wyznaczenie użyteczności sześciu stanów zdrowia występujących w przewlekłym WZW B w rejonach o wysokiej i niskiej endemiczności.</p> <p>Populacja: populację ludzi niezarażonych HBV stanowiła reprezentatywna grupa 100 osób w danym państwie.</p> <p>populację ludzi chorych stanowiły osoby z WZW B bez chorób współistniejących (HIV, HCV, HDV), bądź okresem krótszym niż 3 tygodnie od przeszczepu lub resekcji wątroby.</p>	Badanie uwzględnione w obliczeniach w analizie podstawowej.
McLernon 2008 [190]	x	x	x	<p>Cel badania: Przegląd systematyczny badań dotyczących oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów z chorobami wątroby.</p> <p>Uwagi: Opracowanie zostało sprawdzone pod kątem referencji, 4 badania dotyczące pacjentów z przewlekłym WZW B zostały odrzucone (3 z nich to analizy ekonomiczne odnalezione w ramach niniejszej analizy, w jednym użyteczności oceniano na podstawie opinii ekspertów).</p>	Badanie wtórne nieuwzględnione w obliczeniach.
Ong 2008 [163]	SF-36 EQ-5D	432	Singapur	<p>Cel badania: Ocena jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW B w zestawieniu z wartościami z grupy kontrolnej.</p> <p>Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B, z wyróżnieniem następujących stanów: bezobjawowe WZW B, przewlekle WZW B, wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, po przeszczepie wątroby.</p>	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach - wartości użyteczności mierzone za pomocą EQ-5D przedstawione zostały w formie median, a nie wartości średnich.
Pwu 2002 [191]	Panel ekspercki, TTO	12	Tajwan	<p>Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α u pacjentów z przewlekłym WZW B.</p>	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (użyteczności zostały oszacowane przez panel ekspercki specjalnie na potrzeby analizy na grupie 53 chorych, jednak dane chorych zostały zaprezentowane tylko jako przedział od pierwszego do trzeciego kwantyla; w obu przypadkach użyto metody handlowania czasem).
Ratcliffe 2002 [164]	SF-36, EQ-5D	455	UK	<p>Cel publikacji: ocena jakości życia zależnej od zdrowia przed i po transplantacji wątroby.</p> <p>Populacja: pacjenci, którzy przeszli przeszczep wątroby.</p>	W badaniu oceniono użyteczności stanów zdrowia związanych z przeszczepem wątroby niezależnie od przyczyny przeszczepu. Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy. Odnaleziono źródła danych pozwołyły na spójne oszacowanie użyteczności (zestaw użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia na podstawie tego samego źródła danych).

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczba prób (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Wong 1995 [192]	Panel ekspercki	7	USA	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α2b u pacjentów z WZW B oraz HBeAg(+).	Badanie nieuwzględniono w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane przez panel ekspercki).
Woo 2012 [34]	EQ-5D, SF-36, VAS, SG, HUI3	433	Kanada	Cel badania: Ocena użyteczności poszczególnych stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW B. Populacja: Pacjenci z przewlekłym WZW B powyżej 16. roku życia.	Badanie zostało uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

14.1.4. Powikłania choroby i śmiertelność pacjentów

W celu odnalezienia danych dotyczących prawdopodobieństwa występowania powikłań oraz śmiertelności związanych z przewlekłym WZW B przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline przez PubMed. Ze względu na dużą dostępność danych, przegląd obejmował badania wtórne przeprowadzone w sposób systematyczny Strategię wyszukiwania dotyczącą występowania powikłań i śmiertelności zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 94).

Tabela 94.
Strategia wyszukania danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań przewlekłego WZW B oraz zgonów zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#7	#1 AND (#2 AND #3 OR #4 OR #5 AND #3) AND #6	72
#6	"systematic review" OR "systematic reviews"	40 773
#5	"liver transplantation" OR "liver transplant"	49 677
#4	rebound OR relapse OR reactivation OR regression OR reverse OR recrudescence OR recurrence OR bout OR setback OR set-back	1 054 360
#3	rate OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression OR risk OR morbidity	4 272 614
#2	(((((liver OR hepatic) AND (cirrhosis OR cirrheses)) OR ((liver OR hepatic) AND (fibrosis OR fibroses)))) OR CC OR DC OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma))	310 826
#1	HBV OR (hepatitis AND B)	81 646
Data wyszukania: 27 grudnia 2012 roku		

W wyniku przeszukania odnaleziono 72 przeglądy systematyczne, które zostały poddane niezależnej ocenie przez dwóch analityków na poziomie tytułów i abstraktów. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych, również wśród odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu, nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy pełnych tekstów włączono 10 przeglądów. Do dalszej analizy włączono 3 przeglądy. Na tym etapie przeprowadzono przeszukanie w oparciu o cytowane źródła. Do dalszej analizy włączono 70 badań.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów pozwoliła na wyodrębnienie 28 badań, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa dotyczące powikłań choroby i śmiertelności pacjentów z przewlekłym WZW B.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie dotyczące początkowego odsetka osób z marskością wątroby wśród osób HBeAg(-) rozpoczynających terapię analogami w Polsce. Nie odnaleziono żadnej publikacji, która pozwoliłaby na ustalenie tego odsetka. W trakcie przeszukania odnaleziono publikację Krawczyk 2012 [161], którą włączono do obliczeń dotyczących śmiertelności okołoperacyjnej

podczas przeszczepów wątroby. Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 95).

Tabela 95.
Strategia wyszukania danych dotyczących początkowego odsetka osób z marskością wątroby w Polsce zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	160
#3	„Hepatitis B” OR HBV	73 183
#2	cirrhosis	232 963
#1	Poland OR Polish OR Poles	257 431
Data wyszukania: 12 lutego 2013 roku		

Na poniższym rysunku (Rysunek 5) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 96) przedstawiono charakterystykę publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 5. Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego powikłań choroby i śmiertelności pacjentów z przewlektym WZW B

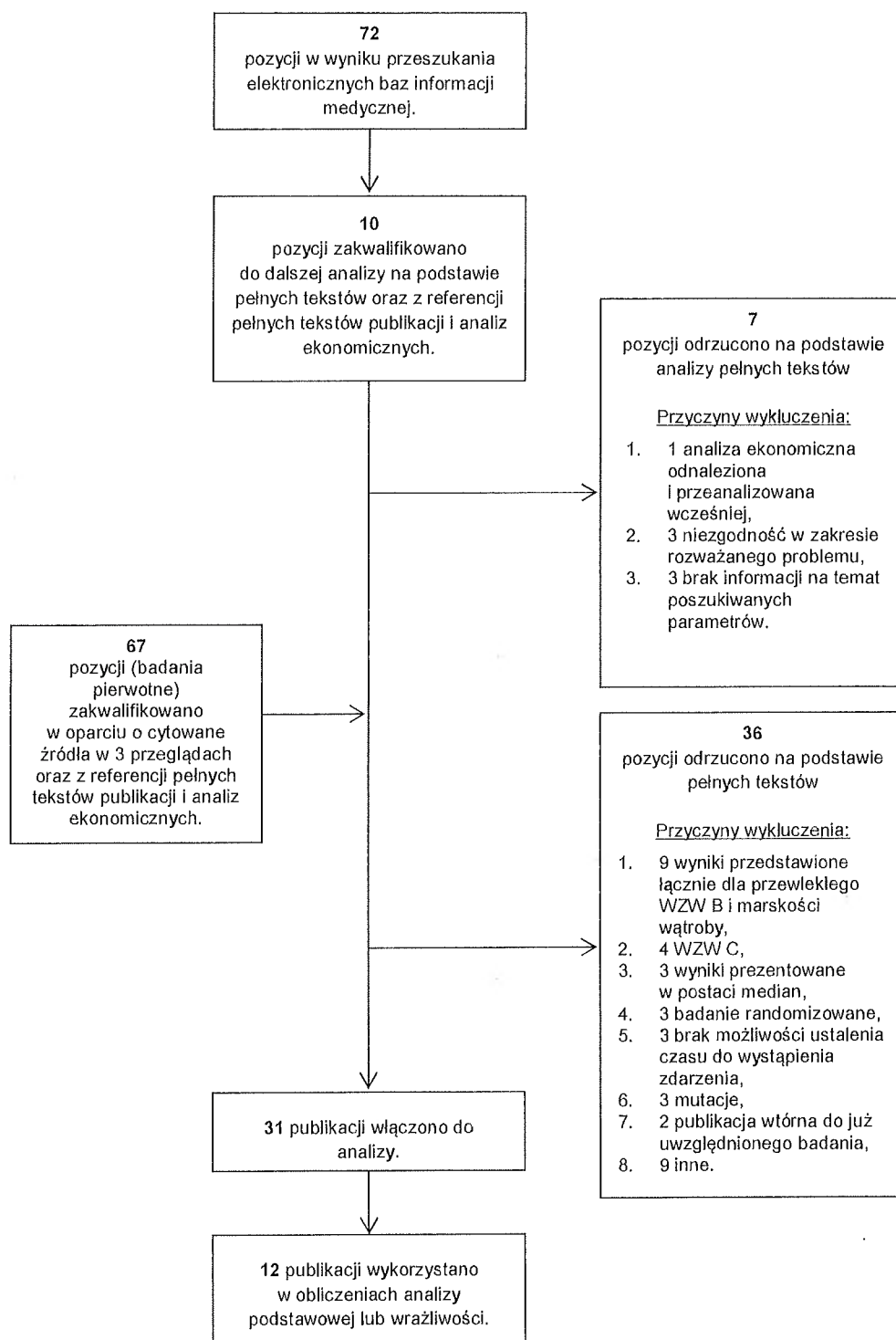


Tabela 96.
Charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie występowania powikłań i śmiertelności

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczebność próby	Parametr	Charakterystyka
Badania uwzględnione w obliczeniach					
Bolondi 2001 [100]	Badanie retrospektywne	Włochy	61	HCC->zgon	Cel badania: ocena przeżycia pacjentów z HCC w dwóch grupach – pacjenci monitorowani i niemonitorowani Populacja: osoby z marskością wątroby, u których wykryto HCC
Chan 2004 [109]	Badanie obserwacyjne	Chiny	426	DC -> HCC	Cel badania: ocena przeżycia pacjentów z HCC w zależności od genotypu wirusa Populacja: osoby z przewlekłym WZW B
Chen 2006 [91]	Badanie retrospektywne	Tajwan	3653	CHB->HCC	Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia HCC w zależności od poziomu HBV DNA. Populacja: osoby z wykrywalnym HBsAg, bez marskości wątroby i innych powikłań.
Chen 2007 [90]	Badanie obserwacyjne	Taiwan	93	CC->DC CC->HCC DC->HCC	Cel badania: ocena długoterminowego przebiegu choroby u pacjentów z przewlekłym WZW B po rozpoznaniu marskości wątroby Populacja: osoby z przewlekłym WZW B z marskością wątroby
De Jongh 1992 [98]	Badanie obserwacyjne	Holandia	10	DC->zgon	Cel badania: ocena przeżycia w zależności od płci, wieku, statusu HBeAg i innych. Populacja: osoby z wykrywalnym poziomem HBsAg, w analizie uwzględniono wyłącznie osoby z DC o statusie HBeAg(-).
Fattovich 2002 [89]	Badanie retrospektywne	27 państw członkowskich Unii Europejskiej oraz Izrael	161	CC->DC DC->zgon CC->HCC	Cel badania: ocena długoterminowego przebiegu choroby (HBV, HCV) u nieleczonych pacjentów oraz ocena czynników determinujących wyniki kliniczne. Populacja: nieleczeni pacjenci z HBV albo HCV z potwierdzoną marskością bez komplikacji i raka. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla pacjentów z HBV.
Iloeje 2006 [88]	Badanie obserwacyjne	Tajwan	3582	CHB->CC	Cel badania: ocena relacji między poziomem HBV DNA a progresją do marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B. Populacja: osoby z wykrywalnym poziomem HBsAg, bez chorób współistniejących i powikłań.
Iloeje 2007 [96]	Badanie obserwacyjne	Tajwan	3653	CHB->zgon CC->zgon	Cel badania: Celem pracy było określenie ryzyka zgonu u pacjentów z przewlekłym WZW B ogółem oraz z podziałem na przyczyny zgonu. Populacja: osoby z wykrywalnym HBsAg, bez marskości i innych powikłań.

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczebność próby	Parametr	Charakterystyka
Krawczyk 2012 [161]	Badanie obserwacyjne	Polska	944	LT -> zgon	Cel badania: Celem pracy była ocena wyników pierwszego tysiąca przeszczepów wykonanych w przez autorów. Populacja: osoby, które otrzymały przeszczep wątroby w jednym ośrodku.
Papathodoridis 2001 [92]	Badanie retrospektywne	Grecja	125	CC->DC CC->HCC DC->HCC	Cel badania: ocena efektywności terapii interferonem alfa. Populacja: osoby z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-), w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów u których na początku badania zdiagnozowano marskość wątroby.
Tong 2006 [97]	Badanie retrospektywne	Stany Zjednoczone	139	CC->zgon	Cel badania: ocena ryzyka zgonu związanego z komplikacjami WZW B. Populacja: osoby z CC.
Yang 2003 [99]	Badanie obserwacyjne	Chiny	3250	HCC->zgon	Cel badania: ocena zmian klinicznych aspektów pierwotnego raka wątroby na przestrzeni ostatnich trzydziestu lat. Populacja: osoby z pierwotnym rakiem wątroby w różnym stadium zaawansowania.
Badania nieuwzględnione w obliczeniach					
Beasley 1988 [126]	Badanie obserwacyjne	Tajwan	40	CC->zgon CC->HCC	Cel badania: określenie ryzyka wystąpienia HCC, określenie ryzyka zgonu ogółem oraz z podziałem na przyczyny zgonu. Populacja: populacja ogólna, w analizie uwzględniono podgrupę pacjentów HBsAg(+) z CC.
Boring 1993[146]	Badanie obserwacyjne	Stany Zjednoczone	-	HCC->zgon	Cel badania: oszacowanie liczby nowych przypadków raka oraz śmiertelności związanej z rakiem w 1993 roku. Populacja: populacja ogólna.
Chen 2005 [133]	Badanie obserwacyjne	Chiny	83 794	CHB->zgon	Cel badania: ocena ryzyka zgonu u pacjentów w WZW B niezwiązanego z chorobami wątroby i HCC. Populacja: osoby z przewlekłym WZW B.
Chiaromonte 1999 [127]	Badanie obserwacyjne	Włochy	66	CC->HCC	Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci z marskością wątroby, w analizie uwzględniono tylko podgrupę pacjentów z WZW B.
Chu 2004 [121]	Badanie obserwacyjne	Tajwan	240	CHB->CC	Cel badania: ocena naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z WZW B. Populacja: pacjenci, u których zdiagnozowano WZW B w trakcie rutynowych badań, bez historii choroby wątroby.

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczebność próby	Parametr	Charakterystyka
Di Marco 2004 [111]	Badanie retrospektywne	Włochy	303	CC->DC CC->HCC	Cel badania: ocena wpływu terapii lamiwudyną na relację między odpowiedzią wirusologiczną a wynikami klinicznymi. Populacja: pacjenci z WZW B z marskością wątroby lub bez, w analizie uwzględniono pacjentów z CC.
Hsu 2002 [122]	Badanie retrospektywne	Tajwan	62	CHB->CC	Cel badania: ocena długoterminowych wyników wirusologicznych i biochemicznych oraz ryzyka wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci z WZW B, nieleczeni wcześniej interferonami ani LAM, w analizie rozważano tylko pacjentów HBeAg(-).
Hui 2002 [136]	Badanie retrospektywne	Chiny, Stany Zjednoczone	96	DC->zgon	Cel badania: określenie dwuletniego prawdopodobieństwa przeżycia oraz wskaźników prognostycznych dla pacjentów, u których rozwinęła się DC. Populacja: osoby z przewlekłym WZW B z DC.
Ikeda 1998 [128]	Badanie retrospektywne	Japonia	313	CC->HCC	Cel badania: ocena wpływu długoterminowego stosowania interferonu na możliwość wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B i marskością wątroby.
Kato 1994 [129]	Badanie obserwacyjne	Japonia	87	CC->HCC	Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby. Populacja: pacjenci z CC bez wcześniejszego rozpoznania HCC, w analizie uwzględniono tylko pacjentów HBeAg(+).
Kilic 2008 [130]	Badanie obserwacyjne	Turcja	68	CC->zgon CC->HCC	Cel badania: ocena długoterminowych efektów (przeżycia) związanych ze stosowaniem lamiwudyny. Populacja: pacjenci z WZW B, HBeAg(-) i marskością wątroby, bez HCC.
Kobayashi 2006 [131]	Badanie retrospektywne	Japonia	113	CC->zgon CC->HCC	Cel badania: porównanie naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z WZW B oraz WZW C. Populacja: pacjenci z marskością wątroby klasy Child-Pugh A, bez oznak DC i HCC ani innych chorób wątroby, zakażeni WZW B lub WZW C nieleczeni przeciwwirusowo.
Liaw 1988 [124]	Badanie obserwacyjne	Chiny	175	CHB->CC	Cel badania: ocena rozwoju marskości wątroby u pacjentów z WZW B. Populacja: pacjenci z WZW B, w analizie uwzględniono tylko pacjentów HBeAg(-).
Liaw 1989 [125]	Badanie obserwacyjne	Chiny	76	CC->DC	Cel badania: ocena naturalnego przebiegu marskości wątroby. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B u których zdiagnozowano CC.

Publikacja	Typ badania	Państwo	Liczebność próby	Parametr	Charakterystyka
Llovet 1999 [157]	Badanie obserwacyjne	Hiszpania	20	HCC->zgon	Cel badania: ocena naturalnego przebiegu HCC. Populacja: pacjenci z nieoperacyjnym HCC.
Park 2007 [123]	Badanie retrospektywne	Korea	52 (66)	CHB->CC	Cel badania: długoterminowa ocena wyników pacjentów z WZW B (ryzyko rozwoju CC, DC lub HCC). Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B, w analizie uwzględniono pacjentów HBeAg(-) oraz pacjentów z niewykrywalnym poziomem HBV DNA.
Villa 2000 [158]	Badanie obserwacyjne	Włochy	96	HCC->zgon	Cel badania: ocena naturalnego przebiegu HCC. Populacja: pacjenci z nieoperacyjnym HCC.
Xu 2003 [116]	Badanie retrospektywne	Chiny	34	CC->DC	Cel badania: ocena ryzyka progresji wyrównanej marskości wątroby do DC lub HCC oraz ocena ryzyka zgonu. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B z marskością wątroby lub bez, w analizie uwzględniono pacjentów z CC.
Yu 1997 [117]	Badanie obserwacyjne	Tajwan	1506	CHB->CC	Cel badania: ocena wpływu marskości wątroby na ryzyko wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci, u których zdiagnozowano WZW B w trakcie rutynowych badań, bez historii choroby wątroby.

14.1.5. Dane kosztowe

W celu odnalezienia danych dotyczących kosztów leczenia powikłań WZW B w Polsce przeszukano bazę Medline przez PubMed. Strategię wyszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 97).

Tabela 97.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących kosztów leczenia powikłań WZW B w Polsce

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#10	(#8) AND #9	2
#9	Poland	107273
#8	(#1) AND #7	309
#7	(#2) AND #6	1712
#6	((#3) OR #4) OR #5	341797
#5	hepatocellular carcinoma	65834
#4	liver transplant	73321
#3	cirrhosis	232663
#2	treatment cost	131631
#1	chronic hepatitis	60974

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
Data wyszukania: 21 stycznia 2013		

14.2. Parametry modelu

Tabela 98.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
Deterministic	-	-	-	-	-	Określa, czy zostanie przeprowadzona analiza deterministyczna
Probabilistic	-	-	-	-	-	Określa, czy zostanie przeprowadzona analiza probabilistyczna
Comparator	-	-	-	-	-	Określa komparator dla ETV w przeprowadzonej analizie
NumberOfPatients	1	-	-	-	-	Liczba pacjentów w jednej symulacji
NumberOfSimulations	1000	-	-	-	-	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
LastSimulation	10	-	-	-	-	Liczba symulacji wykonywanych podczas ostatniego użycia modelu
TimeHorizon	238	-	-	-	-	Długość horyzontu czasowego w miesiącach
Threshold	105 801 zł	-	-	-	-	Próg opłacalności w warunkach polskich
AcceptabilityCurvMaxQALY	500 000 zł	-	-	-	-	Maksymalna wartość progów dla krzywych akceptowalności
AcceptabilityCurvIntervalQALY	5 000 zł	-	-	-	-	Jednostka na poziomej osi wykresu krzywych akceptowalności
CostDiscountRate	5,0%	-	-	-	-	Stopa dyskontowa dla kosztów
OutcomeDiscountRate	3,5%	-	-	-	-	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
WholesaleMargin	6,0%	-	-	-	-	Marża hurtowa dla leków
TreatmentChange	2	-	-	-	-	Numer wybranej opcji przerywania leczenia z powodu braku skuteczności
CC_proportion	7,75%	0,33%	Beta	493,68	5876,32	Odsetek pacjentów z CC w momencie rozpoczęcia leczenia
PriceETV	1 550,00 zł	-	-	-	-	Cena zbytu netto za opakowanie entekawiru
CostsETV	5 397,26 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii ETV
CostsLAM	779,67 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii LAM

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
CostsADV			-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii ADV
CostsTDF			-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii TDF
CostsAN			-	-	-	Średni koszt 3-miesięcznej terapii AN w II linii leczenia
CostsADVLAM			-	-	-	Średni koszt 3-miesięcznej terapii AN w III linii leczenia
CostsMonitoringETV			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii ETV
CostsMonitoringLAM			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii LAM
CostsMonitoringADV			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii ADV
CostsMonitoringTDF			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii TDF
CostsMonitoringAN			-	-	-	Średni koszt monitorowania 3-miesięcznej terapii II linii
CostsMonitoringADV_LAM			-	-	-	Średni koszt monitorowania 3-miesięcznej terapii III linii
CostsMonitoringRemission			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania pacjenta w stanie remisji
CostsMonitoringNoTreatment			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania pacjenta, u którego wyczerpały się możliwości terapeutyczne
CostsCC			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia CC
CostsDC			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia DC
CostsHCC			-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia HCC
CostsLT			-	-	-	Koszt przeprowadzenia LT
CostPostLTFirst			-	-	-	Koszty leczenia pacjenta w pierwszym roku po LT
CostsPostLTSubsequent			-	-	-	Roczny koszt leczenia pacjenta po pierwszym roku od LT
ProbabilityRecurrence3Months		█	Beta	113,79	179,21	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w okresie pierwszych 3 miesięcy po przerwaniu leczenia
ProbabilityRecurrence6Months		█	Beta	30,98	262,02	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w okresie od 3. do 6. miesiąca po przerwaniu leczenia
ProbabilityRecurrence12Months		█	Beta	34,48	258,52	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie od 6. do 12. miesiąca po przerwaniu leczenia

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
ProbabilityRecurrenceSubsequent Years	0,86%	0,64%	Beta	1,76	203,24	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie powyżej 12. miesiąca od przerwania leczenia
ProbabilityCC_Undetectable	0,08%	0,09%	Beta	0,66	867,34	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia CC u pacjenta z niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityCC_Detectable	0,25%	0,10%	Beta	6,76	2705,24	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia CC u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDC	0,40%	0,52%	Beta	0,57	142,43	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia DC w przebiegu CC
ProbabilityHCC_Undetectable	0,01%	0,04%	Beta	0,12	802,88	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjenta z niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityHCC_Detectable	0,06%	0,05%	Beta	1,75	2708,25	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityHCC_CC	0,56%	0,62%	Beta	0,80	142,20	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w przebiegu CC
ProbabilityHCC_DC	0,90%	0,84%	Beta	1,12	122,88	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w przebiegu DC
ProbabilityLT	0,06%	0,14%	Beta	0,19	298,81	Kwartalne prawdopodobieństwo przeprowadzenia LT
ProbabilityDeath_Undetectable	0,15%	0,13%	Beta	1,27	870,73	Kwartalna śmiertelność w przewlekłym WZW B i niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDeath_Detectable	0,12%	0,07%	Beta	3,34	2775,66	Kwartalna śmiertelność w przewlekłym WZW B i wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDeathCC	0,44%	0,80%	Beta	0,30	67,70	Kwartalna śmiertelność w przebiegu CC
ProbabilityDeathDC	5,13%	3,84%	Beta	1,64	30,36	Kwartalna śmiertelność w przebiegu DC
ProbabilityDeathHCC	5,46%	0,40%	Beta	177,55	3071,45	Kwartalna śmiertelność w przebiegu HCC
ProbabilityDeathLT	6,60%	0,79%	Beta	65,93	933,07	Kwartalna śmiertelność okotooperacyjna w trakcie LT
ProbabilityDeathPostLT	1,14%	0,08%	Beta	223,49	19349,51	Kwartalna śmiertelność po LT
UtilityHBV	0,77	0,01	Beta	2327,44	695,21	Użyteczność stanu zdrowia w przewlekłym WZW B
UtilityRemission	0,91	0,01	Beta	2862,09	283,06	Użyteczność stanu zdrowia w stanie remisji
UtilityNoTreatment	0,77	0,01	Beta	2327,44	695,21	Użyteczność stanu zdrowia w stanie „brak leczenia”

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
UtilityCC	0,80	0,01	Beta	2184,56	546,14	Użyteczność stanu zdrowia w stanie zdrowia CC
UtilityDC	0,35	0,01	Beta	764,34	1419,49	Użyteczność stanu zdrowia w stanie zdrowia DC
UtilityHCC	0,41	0,01	Beta	952,07	1370,05	Użyteczność stanu zdrowia w stanie zdrowia HCC
UtilityLT	0,65	0,01	Beta	1419,49	764,34	Użyteczność stanu zdrowia w stanie zdrowia LT
UtilityPostLT	0,76	0,01	Beta	2365,99	747,15	Użyteczność stanu zdrowia po LT
UtilityDeath	0,00	0,00	Beta	0,00	0,00	Użyteczność stanu zdrowia po zgonie
Month3 ETV	44,97%	2,87%	Beta	134,47	164,53	Efektywność leczenia ETV (po 3 miesiącach)
Month6 ETV	63,86%	1,54%	Beta	623,23	352,77	Efektywność leczenia ETV (po 6 miesiącach)
Month9 ETV	82,29%	3,19%	Beta	116,86	25,14	Efektywność leczenia ETV (po 9 miesiącach)
Month12 ETV	89,79%	0,58%	Beta	2456,73	279,27	Efektywność leczenia ETV (po 12 miesiącach)
Month3 LAM	0,79	-	LogNormal	-0,23	0,09	Efektywność leczenia LAM względem ETV (po 3 miesiącach)
Month6 LAM	0,78	-	LogNormal	-0,25	0,09	Efektywność leczenia LAM względem ETV (po 6 miesiącach)
Month9 LAM	0,79	-	LogNormal	-0,23	0,09	Efektywność leczenia LAM względem ETV (po 9 miesiącach)
Month12 LAM	0,79	-	LogNormal	-0,23	0,04	Efektywność leczenia LAM względem ETV (po 12 miesiącach)
Month3 ADV	1,00	-	LogNormal	0,00	1,10	Efektywność leczenia ADV względem ETV (po 3 miesiącach)
Month6 ADV	0,37	-	LogNormal	-0,98	0,50	Efektywność leczenia ADV względem ETV (po 6 miesiącach)
Month9 ADV	1,00	-	LogNormal	0,00	0,34	Efektywność leczenia ADV względem ETV (po 9 miesiącach)
Month12 ADV	0,78	-	LogNormal	-0,25	0,08	Efektywność leczenia ADV względem ETV (po 12 miesiącach)
Month3 TDF	1,00	-	LogNormal	0,00	0,07	Efektywność leczenia TDF względem ETV (po 3 miesiącach)
Month6 TDF	1,00	-	LogNormal	0,00	0,07	Efektywność leczenia TDF względem ETV (po 6 miesiącach)
Month9 TDF	1,00	-	LogNormal	0,00	0,07	Efektywność leczenia TDF względem ETV (po 9 miesiącach)
Month12 TDF	1,00	-	LogNormal	0,00	0,07	Efektywność leczenia TDF względem ETV (po 12 miesiącach)
Month3 AN	0,30	11,84%	Beta	4,21	9,79	Efektywność leczenia II linii AN (po 3 miesiącach)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
Month6 AN	0,43	12,77%	Beta	5,97	8,03	Efektywność leczenia II linii AN (po 6 miesiącach)
Month9 AN	0,55	12,85%	Beta	7,70	6,30	Efektywność leczenia II linii AN (po 9 miesiącach)
Month12 AN	0,60	12,65%	Beta	8,40	5,60	Efektywność leczenia II linii AN (po 12 miesiącach)
Month3 ADV+LAM	0,29	9,35%	Beta	6,38	15,95	Efektywność leczenia III linii AN (po 3 miesiącach)
Month6 ADV+LAM	0,57	9,35%	Beta	15,43	11,57	Efektywność leczenia III linii AN (po 6 miesiącach)
Month9 ADV+LAM	0,59	9,35%	Beta	15,68	11,03	Efektywność leczenia III linii AN (po 9 miesiącach)
Month12 ADV+LAM	0,60	5,73%	Beta	43,40	28,60	Efektywność leczenia III linii AN (po 12 miesiącach)
First quarter ETV	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First quarter LAM	2,89%	0,81%	Beta	12,24	410,76	
First quarter TDF	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First quarter ADV	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First quarter AN	0,87%	2,40%	Beta	0,12	13,88	
First quarter ADV+LAM	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First year ETV	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First year ADV	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First year LAM	19,92%	1,94%	Beta	84,25	338,75	
First year TDF	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	
First year AN	4,35%	3,79%	Beta	1,22	26,78	
First year ADV+LAM	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	

Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym kwartale terapii uwzględnione w analizie w charakterze prawdopodobieństwa braku obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log10 po 12 tygodniach terapii

Półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
Subsequent years ETV	1,53%	1,19%	Beta	1,62	104,38	
Subsequent years LAM	46,26%	4,28%	Beta	62,45	72,55	
Subsequent years ADV	13,84%	2,55%	Beta	25,18	156,82	
Subsequent years TDF	0,00%	0,00%	Beta	0,00	0,00	Półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii
Subsequent years AN	14,43%	6,53%	Beta	4,04	23,96	
Subsequent years ADV+LAM	1,43%	1,77%	Beta	0,63	43,37	

14.3. Odhaczone analizy ekonomiczne

Tabela 99.
Odhaczone analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Almeida 2011 [172] CEA	Pacjenci z Przewlekłym WZW B, bez marskości wątroby	1. LAM 2. INFα 3. PegINF	40 lat, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Brazylia)	5%	Srednie LY
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC w ciągu 10 lat:

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Butri 2009 [178] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, 40-letni	1. Brak leczenia 2. LAM 3. ADV 4. ETV 5. LdT 6. TDF	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Hiszpania)	3%	Średnie QALY
Crowley 2000 [151] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez masekci wątroby, nieleczeni wcześniej interferonami	1. LAM lub INFα lub brak leczenia 2. INFα lub brak leczenia 3. Brak leczenia	1 rok + 69 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne + model Markowa	Perspektywa płatnika (Australia)	5%	Średnie LYG
Model jednoroczny							Model Markowa
Odszetek pacjentów z serokonwersją HBeAg:							Różnice LYG:
1. 24,2							1. vs 2. 1,14
2. 12,9							1. vs 3. 0,19
3. 9,0							2. vs 3. 1,33
Odszetek pacjentów z brakiem progresji do marskości:							Różnice QALY:
1. 94,9							1. vs 2. 0,98
2. 87,8							1. vs 3. 0,19
3. 87,3							2. vs 3. 1,17

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
							Model jednoroczny Model Markowa
							<p>Odszetek pacjentów z serokonwersją HBeAg:</p> <p>Średnie LYC:</p> <p>1. 24,2 1. 29,4</p> <p>2. 12,9 2. 24,4</p> <p>3. 9,0 3. 23,8</p>
Crowley 2002 [152] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez marskości wątroby, nieleczeni wcześniejsz interferonami	1. LAM lub INFα lub brak leczenia 2. INFα lub brak leczenia 3. Brak leczenia	1 rok + 69 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne + model Markowa	Perspektywa płatnika (Australia)	5%	<p>Odszetek pacjentów z brakiem progresji do marskości:</p> <p>Średnie QALY:</p> <p>1. 94,9 1. 21,1</p> <p>2. 87,8 2. 17,0</p> <p>3. 87,3 3. 16,4</p>
Dakin 2010 [93] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B	1. Brak leczenia 2. LAM, brak leczenia 3. LAM, TDF 4. TDF, LAM 5. TDF, TDF+LAM 6. TDF, TDF+LAM, ETV	42 lata, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (UK)	3,5%	Średnie QALY
Dakin 2011 [174] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B, bez HIV, DC i HCC,	1. Brak leczenia 2. LAM, brak leczenia 3. LAM, TDF 4. TDF, LAM 5. TDF, TDF+LAM 6. TDF, TDF+LAM, ETV 7. TDF, brak leczenia 8. TDF+LAM, brak leczenia	33 lata, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Kanada)	5%	<p>Średnie QALY pacjenci z marskością wątroby</p> <p>Średnie QALY pacjenci bez marskości wątroby</p> <p>1. 4,59 1. 7,96</p> <p>2. 5,18 2. 8,26</p> <p>3. 6,32 3. 9,04</p> <p>4. 6,85 4. 9,37</p> <p>5. 6,87 5. 9,39</p> <p>6. 6,87 6. 9,39</p> <p>7. - 7. -</p> <p>8. - 8. -</p>
							<p>Średnie QALY, pacjenci z lekkością na LAM</p> <p>1. 7,25 1. 8,76</p> <p>2. - 2. -</p> <p>3. - 3. 8,60</p> <p>4. - 4. 8,77</p>

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Enriquez 2007 [154] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B w fazie tolerancji immunologicznej, 40-letni	1. Brak leczenia 2. LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (USA)	3%	Średnie QALY
							Mężczyźni 1. 16,09 2. 17,10 Kobiety 1. 18,586 2. 19,130
Giraldo 2012 [175] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. ETV 2. PegINF	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Wenezuela)	3%	Średnie QALY 1. 18,25 2. 18,12
Gwiosda 2011 [193] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. TDF 2. ETV 3. ADV	Dożywni, 3 miesiące	Model Markowa	Perspektywa płatnika	-	Średnie QALY 1. 12,33 2. 11,32 3. 11,64
He 2012 [156] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), 34-letni, bez marskości i innych komplikacji, uprzednio nieleczeni	1. LAM 2. LdT 3. ETV 4. TDF	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Kanada)	5%	Średnie LY 1. 15,35 2. 15,68 3. 15,82 4. 15,90 Średnie QALY 1. 11,11 2. 11,45 3. 11,57 4. 11,86
Jones 2010 [176] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B	1. Brak leczenia 2. LAM, brak leczenia 3. LAM, TDF 4. TDF, LAM 5. TDF, TDF+LAM 6. TDF, TDF+LAM, ETV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (UK)	3,5%	Średnie QALY 1. 16,81 2. 17,42 3. 18,84 1. 19,57 2. 19,60 3. 19,60

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Kanwal 2005 [159] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, podniesionym poziomem ALT i bez marskości wątroby	1. Brak leczenia 2. INF 3. LAM 4. ADV 5. ADV po stwierdzeniu niekooperności LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + prywatny) (USA)	0%	Średnie QALY
							Pacjenci HBeAg(+): 1. 10,85 2. 11,60 3. 11,80 4. 12,60 5. 12,70
Kanwal 2006 [160] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B z marskością 50-letni	1. Brak leczenia 2. ADV 3. ETV 4. LAM 5. LAM+ETV 6. LAM+ADV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + prywatny) (USA)	3%	ICER dla QALY
							Pacjenci HBeAg(-): 1. vs 2. 19 731 2. vs 3. 25 626 4. vs 2. Zdominowane przez 3. 5. vs 3. Zdominowane przez 3. 6. vs 3. Zdominowane przez 3.
Orlewska 2002 [168] CEA	Przewlekłe WZW B, HBeAg(+), bez marskości wątroby, nieleczeni wcześniej INF	1. LAM, INFα 2. INFα, LAM 3. INFα 4. Brak leczenia	1 rok, 1 rok	Drzewo decyzyjne	Perspektywa płatnika (Polska)	0%	Odszetek pacjentów z serokonwersją HBeAg
							Odszetek pacjentów bez marskości wątroby
							1. 17,0 2. 16,9 3. 13,0 4. 6,0
							1. 97,0 2. 93,0 3. 90,0 4. 89,0

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki											
Orlewska 2008 [180] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. ETV 2. LAM 3. ADV	10 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne	Perspektywa płatnika (Polska)	5%	Średnie utracone QALY (mężczyźni / kobiety)											
							<table border="0"> <tr> <td>Nieleczeni analogami HBeAg(+):</td> <td>1. 0,47 / 0,50</td> <td>2. 0,75 / 0,80</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nieleczeni analogami HBeAg(-):</td> <td>1. 1,03 / 1,12</td> <td>2. 1,16 / 1,27</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z lekoopornością na LAM:</td> <td>1. 0,55 / 0,61</td> <td>2. 0,83 / 0,90</td> <td></td> </tr> </table>	Nieleczeni analogami HBeAg(+):	1. 0,47 / 0,50	2. 0,75 / 0,80		Nieleczeni analogami HBeAg(-):	1. 1,03 / 1,12	2. 1,16 / 1,27		Pacjenci z lekoopornością na LAM:	1. 0,55 / 0,61	2. 0,83 / 0,90
Nieleczeni analogami HBeAg(+):	1. 0,47 / 0,50	2. 0,75 / 0,80																
Nieleczeni analogami HBeAg(-):	1. 1,03 / 1,12	2. 1,16 / 1,27																
Pacjenci z lekoopornością na LAM:	1. 0,55 / 0,61	2. 0,83 / 0,90																
Shepherd 2006 [147] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. Brak leczenia 2. INF α-2a/2b 3. PegINF α-2a 4. LAM 5. ADV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (UK)	1,5%	Średnie QALY											
							<table border="0"> <tr> <td>Wszyscy pacjenci:</td> <td>1. 17,07</td> <td>2. 17,75</td> <td>3. 18,26</td> <td>4. 18,08</td> <td>5. 19,15</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(+):</td> <td>1. 20,08</td> <td>2. 20,58</td> <td>3. 20,78</td> <td>4. 21,08</td> <td>5. 22,02</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(-):</td> <td>1. 10,05</td> <td>2. 11,14</td> <td>3. 12,36</td> <td>4. 11,08</td> <td>5. 12,44</td> </tr> </table>	Wszyscy pacjenci:	1. 17,07	2. 17,75	3. 18,26	4. 18,08	5. 19,15	Pacjenci HBeAg(+):	1. 20,08	2. 20,58	3. 20,78	4. 21,08
Wszyscy pacjenci:	1. 17,07	2. 17,75	3. 18,26	4. 18,08	5. 19,15													
Pacjenci HBeAg(+):	1. 20,08	2. 20,58	3. 20,78	4. 21,08	5. 22,02													
Pacjenci HBeAg(-):	1. 10,05	2. 11,14	3. 12,36	4. 11,08	5. 12,44													

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Spackman 2008 [179] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez marności wątroby	1. Brak leczenia 2. ADV, ETV 3. LAM, ADV 4. LdT, ADV 5. PegINF, ETV 6. ETV, ADV	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (USA)	3%	Średnie QALY
							1. 17,88 2. 18,25 3. 18,38
Sullivan 2007 [142] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. LAM 2. PegINF α-2a	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Tajwan)	3%	Średnie QALY
							1. 14,49 2. 14,08
Shau 2005 [173] CEA	Pacjenci z przewlekłym WZW B 30-letni	1. Brak leczenia 2. LAM (18 miesięcy) 3. LAM (36 miesięcy) 4. LAM (dłużej niż 36 miesięcy)	Dożywotni, 6 miesięcy	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Tajwan)	3%	Średnie LY
							1. 15,5 2. 16,7
Takeda 2007 [148] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. Brak leczenia 2. INF α 3. INF α, LAM 4. INF α, ADV 5. INF α, LAM + ADV 6. PegINF α 7. PegINF α, LAM 8. PegINF α, ADV 9. PegINF α, LAM + ADV	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (UK)	1,5%	Średnie QALY
							1. 17,07 2. 17,75 3. 18,45 4. 19,40 5. 19,56
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC w ciągu 10 lat: 1. 26,1 2. 23,8 3. 22,2 4. 20,6 5. 20,9 6. 19,7 1. 8,1 2. 7,6 3. 7,4 4. 7,1 5. 7,1 6. 7,0

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki
Vanagas 2010 [143] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. PegINF α-2a 2. INF 3. LAM (48 tygodni) 4. LAM (5 lat)	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Litwa)	5%	Średnie LYG
							Dodatkowe QALY w porównaniu z brakiem leczenia
							1. 1,179 2. 0,658 3. 0,423 4. 1,104
							Średnie LY
							1. 22,99 2. 22,60
							Średnie QALY
							1. 18,85 2. 18,55
Veenstra 2007a [149] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+) 32-letni	1. PegINF α-2a 2. LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (UK)	1,5%	Średnie LY
							Średnie QALY
							1. 37,3 2. 36,9
Veenstra 2007b [138] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. ETV 2. LAM(+ADV)	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (USA)	3%	Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC w ciągu 10 lat:
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do HCC w ciągu 10 lat:
							1. 20,5 2. 22,8
							QALY
							1. 18,83 2. 18,42
Veenstra 2008a [177] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. LAM 2. ADV 3. ETV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (USA)	3%	Średnie LY
							Średnie QALY
							1. 11,45 2. 11,07
Veenstra 2008b [144] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. PegINF α-2a 2. LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Tajwan)	3%	Średnie LY
							Średnie QALY
							1. 12,79 2. 13,81
Wiens 2011 [145] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. LAM 2. Ldt	Dożywni, 6 miesięcy	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Brazylia)	5%	Średnie QALY
							Pacjenci HBeAg(+)
							Pacjenci HBeAg(-) 1. 10,44 2. 11,33

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horizont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki																																				
Wu 2010 [139] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B 30-letni	1. Brak leczenia 2. LAM(+ADV) 3. ADV(+ETV) 4. Ldt(+ADV) 5. ETV(+ADV)	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Chiny)	3%	<p>Średnie QALY</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci HBeAg(+)</th> <th>Pacjenci HBeAg(-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. 8,8</td><td>1. 8,8</td></tr> <tr><td>2. 10,5</td><td>2. 10,9</td></tr> <tr><td>3. 10,4</td><td>3. 11,0</td></tr> <tr><td>4. 11,0</td><td>4. 11,6</td></tr> <tr><td>5. 11,8</td><td>5. 12,7</td></tr> </tbody> </table> <p>Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci HBeAg(+)</th> <th>Pacjenci HBeAg(-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. 45,6</td><td>1. 45,9</td></tr> <tr><td>2. 35,2</td><td>2. 22,8</td></tr> <tr><td>3. 35,4</td><td>3. 31,7</td></tr> <tr><td>4. 32,5</td><td>4. 27,5</td></tr> <tr><td>5. 23,8</td><td>5. 16,8</td></tr> </tbody> </table> <p>Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do HCC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci HBeAg(+)</th> <th>Pacjenci HBeAg(-)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. 26,7</td><td>1. 26,8</td></tr> <tr><td>2. 20,8</td><td>2. 13,0</td></tr> <tr><td>3. 21,0</td><td>3. 18,9</td></tr> <tr><td>4. 19,3</td><td>4. 16,6</td></tr> <tr><td>5. 14,8</td><td>5. 11,0</td></tr> </tbody> </table>	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 8,8	1. 8,8	2. 10,5	2. 10,9	3. 10,4	3. 11,0	4. 11,0	4. 11,6	5. 11,8	5. 12,7	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 45,6	1. 45,9	2. 35,2	2. 22,8	3. 35,4	3. 31,7	4. 32,5	4. 27,5	5. 23,8	5. 16,8	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 26,7	1. 26,8	2. 20,8	2. 13,0	3. 21,0	3. 18,9	4. 19,3	4. 16,6	5. 14,8	5. 11,0
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																																										
1. 8,8	1. 8,8																																										
2. 10,5	2. 10,9																																										
3. 10,4	3. 11,0																																										
4. 11,0	4. 11,6																																										
5. 11,8	5. 12,7																																										
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																																										
1. 45,6	1. 45,9																																										
2. 35,2	2. 22,8																																										
3. 35,4	3. 31,7																																										
4. 32,5	4. 27,5																																										
5. 23,8	5. 16,8																																										
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																																										
1. 26,7	1. 26,8																																										
2. 20,8	2. 13,0																																										
3. 21,0	3. 18,9																																										
4. 19,3	4. 16,6																																										
5. 14,8	5. 11,0																																										

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki												
Wu 2012 [140] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B i lekkoopornością na LAM	1. Brak leczenia 2. ADV 3. ETV 4. TDF 5. LAM+ADV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Chiny)	3%	Średnie LY												
							<table border="1"> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(+)</td> <td>Pacjenci HBeAg(-)</td> </tr> <tr> <td>1. 24,00</td> <td>1. 20,62</td> </tr> <tr> <td>2. 24,48</td> <td>2. 21,83</td> </tr> <tr> <td>3. 24,64</td> <td>3. 21,65</td> </tr> <tr> <td>4. 25,88</td> <td>4. 23,69</td> </tr> <tr> <td>5. 25,61</td> <td>5. 24,14</td> </tr> </table>	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 24,00	1. 20,62	2. 24,48	2. 21,83	3. 24,64	3. 21,65	4. 25,88	4. 23,69	5. 25,61	5. 24,14
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																		
1. 24,00	1. 20,62																		
2. 24,48	2. 21,83																		
3. 24,64	3. 21,65																		
4. 25,88	4. 23,69																		
5. 25,61	5. 24,14																		
							Średnie QALY												
							<table border="1"> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(+)</td> <td>Pacjenci HBeAg(-)</td> </tr> <tr> <td>1. 8,77</td> <td>1. 7,76</td> </tr> <tr> <td>2. 9,25</td> <td>2. 8,64</td> </tr> <tr> <td>3. 9,43</td> <td>3. 8,51</td> </tr> <tr> <td>4. 11,17</td> <td>4. 10,36</td> </tr> <tr> <td>5. 10,58</td> <td>5. 10,48</td> </tr> </table>	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 8,77	1. 7,76	2. 9,25	2. 8,64	3. 9,43	3. 8,51	4. 11,17	4. 10,36	5. 10,58	5. 10,48
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																		
1. 8,77	1. 7,76																		
2. 9,25	2. 8,64																		
3. 9,43	3. 8,51																		
4. 11,17	4. 10,36																		
5. 10,58	5. 10,48																		
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do DC												
							<table border="1"> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(+)</td> <td>Pacjenci HBeAg(-)</td> </tr> <tr> <td>1. 20</td> <td>1. 33</td> </tr> <tr> <td>2. 19</td> <td>2. 30</td> </tr> <tr> <td>3. 18</td> <td>3. 31</td> </tr> <tr> <td>4. 12</td> <td>4. 21</td> </tr> <tr> <td>5. 14</td> <td>5. 22</td> </tr> </table>	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 20	1. 33	2. 19	2. 30	3. 18	3. 31	4. 12	4. 21	5. 14	5. 22
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																		
1. 20	1. 33																		
2. 19	2. 30																		
3. 18	3. 31																		
4. 12	4. 21																		
5. 14	5. 22																		
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do HCC												
							<table border="1"> <tr> <td>Pacjenci HBeAg(+)</td> <td>Pacjenci HBeAg(-)</td> </tr> <tr> <td>1. 19</td> <td>1. 25</td> </tr> <tr> <td>2. 18</td> <td>2. 23</td> </tr> <tr> <td>3. 18</td> <td>3. 23</td> </tr> <tr> <td>4. 13</td> <td>4. 17</td> </tr> <tr> <td>5. 15</td> <td>5. 18</td> </tr> </table>	Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)	1. 19	1. 25	2. 18	2. 23	3. 18	3. 23	4. 13	4. 17	5. 15	5. 18
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)																		
1. 19	1. 25																		
2. 18	2. 23																		
3. 18	3. 23																		
4. 13	4. 17																		
5. 15	5. 18																		

