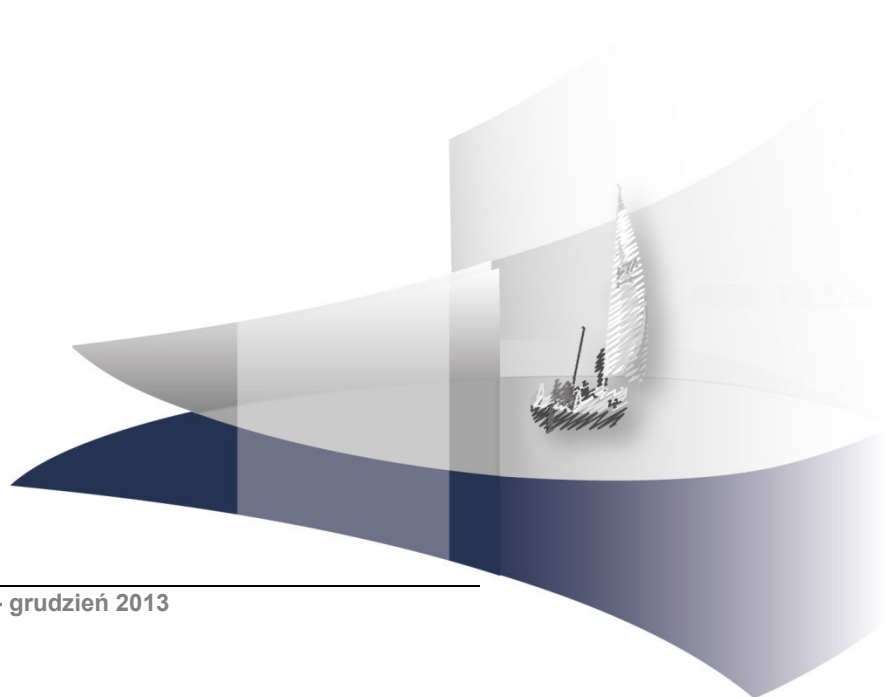


ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 21.11.2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, opracowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17 A
06-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Paweł Mierzejewski

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTOW	6
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory.....	14
1.4.1. Wprowadzenie	14
1.4.2. Entekawir	15
1.4.3. Adefowir	15
1.4.4. Lamiwudyna.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki.....	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna.....	17
2.2. Struktura modelu.....	17
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	19
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	19
2.7. Koszty.....	20
2.8. Dyskontowanie.....	20
2.9. Korekta połowy cyklu	20
2.10. Próg opłacalności.....	20
2.11. Analiza wrażliwości	21
2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	21
2.11.2. Jednokierunkowe analizy wrażliwości	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Wprowadzenie	24
3.2. Obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log ₁₀	24
3.3. Zanik HBV DNA w pierwszej linii leczenia AN	25

3.4.	Zanik HBV DNA kolejnych liniach leczenia AN.....	28
3.5.	Lekooporność w pierwszej linii leczenia	35
3.6.	Lekooporność w kolejnych liniach leczenia	38
3.7.	Odsetek pacjentów z marskością wątroby.....	40
3.8.	Nawroty	41
3.9.	Powikłania choroby oraz śmiertelność.....	43
3.10.	Użyteczności stanów zdrowia	51
3.11.	Koszty.....	54
3.11.1.	Koszty leków	54
3.11.2.	Koszty monitorowania	57
3.11.3.	Koszty leczenia powikłań	59
3.11.4.	Pozostałe koszty	60
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	61
4.1.	Założenia.....	61
4.2.	Zasada działania	64
4.3.	Opcje modelu	65
5.	WYNIKI	67
5.1.	Wyniki porównania tenofowiru z entekawirem	67
5.1.1.	Wyniki analizy klinicznej.....	67
5.1.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	67
5.1.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	69
5.1.4.	Analiza PSA	71
5.2.	Wyniki porównania tenofowiru z lamiwudyną	74
5.2.1.	Wyniki analizy klinicznej.....	74
5.2.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	75
5.2.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	77
5.2.4.	Analiza PSA	79
5.3.	Wyniki porównania tenofowiru z adefowirem.....	82
5.3.1.	Wyniki analizy klinicznej.....	82
5.3.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	83
5.3.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	85
5.3.4.	Analiza PSA	87
6.	WALIDACJA.....	91
6.1.	Walidacja wewnętrzna	91
6.2.	Walidacja konwergencji.....	91

6.3. Walidacja zewnętrzna	93
7. PODSUMOWANIE	94
8. WNIOSKI	96
9. OGRANICZENIA.....	97
10. DYSKUSJA	98
11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	101
12. BIBLIOGRAFIA	104
13. SPIS TABEL	112
14. ANEKS	114
14.1. Analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	114
14.2. Użyteczności stanów zdrowia	117
14.3. Postępowanie w kolejnych liniach leczenia	122
14.4. Dane kosztowe.....	124
14.5. Powikłania choroby i śmiertelność	124
14.6. Parametry modelu	129
14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne	135

INDEKS SKRÓTÓW

ADV	Adefowir (<i>Adefovir</i>)
AN	Analogi nukleozydów/nukleotydów (<i>Nucleoside/Nucleotide Analogues</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
ETV	Entekawir (<i>Entecavir</i>)
HBeAg	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)
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>)
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
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>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
TDF	Tenofovir (<i>Tenofovir</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread®) w terapii pierwszoliniowej analogiami nukleotydów/nukleozydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na to, że pacjent nie ponosi kosztów leczenia w ramach programu lekowego, wyniki analizy przedstawiono bez podziału na perspektywy.

W przeprowadzonej analizie klinicznej poprzedzającej niniejszą analizę, uwzględniono badania bezpośrednio porównujące tenofovir z adefowirem, entekawirem oraz lamiwudyną. Bezpośrednie badania randomizowane dostępne są wyłącznie dla porównania tenofoviru z adefowirem. Badania obserwacyjne zostały wskazane w analizie klinicznej jako najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych pozwalające na porównanie tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną. W związku z powyższym w obliczeniach niniejszej analizy w przypadku porównania tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną posłużono się wynikami badań obserwacyjnych.

W ramach analizy skonstruowano model Markowa z pamięcią przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo. Modelowanie przebiega w dożywotnym horyzoncie czasowy. Postępowanie z pacjentami w modelu przebiega zgodnie ze schematem opracowanym na podstawie na podstawie zapisów projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego, w którym wprowadzono zmiany względem aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia pacjentów z WZW B zgodne z rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV z września 2013 roku. W analizie dopuszczono stosowanie trzech linii leczenia przeciwwirusowego. Terapia w modelu, zgodnie z zapisami programu lekowego, przebiega w zależności od uzyskanej odpowiedzi w zakresie odpowiedniego obniżenia poziomu wirerii lub wykształcenia się u pacjenta lekooporności na stosowane leczenie.

W każdym cyklu modelu możliwe jest występowanie następujących powikłań choroby: wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby. U pacjentów ze współistniejącymi powikłaniami choroby terapia trzeciej linii kontynuowana jest dożywotnie. Pacjent, u którego przerwano leczenie z powodu uzyskania remisji, może doznać nawrotu choroby. W każdym cyklu modelu może nastąpić zgon pacjenta.

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. Wyniki przedstawiono w formie inkrementalnych i całkowitych współczynników kosztów-użyteczności. Dodatkowo oszacowano prawdopodobieństwo opłacalności tenofoviru względem komparatorów przy uwzględnieniu aktualnej wartości progu opłacalności, wynoszącej 111 381 zł [20]. Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o produkcie krajowym brutto per capita – za rok 2012 –

wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (produkt krajowy brutto per capita wynosi 41 399 zł [21]).

■ Wyniki

Wyniki oceny klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki oceny ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cena progowa

[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W każdym z wariantów analizy wrażliwości wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs ETV oraz TDF vs ADV nie zmieniają się. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania TDF vs LAM w przypadku: uwzględnienia przerywania leczenia po 24 tygodniach terapii w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 1), przerywania terapii w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 2a), przyjęcia maksymalnego prawdopodobieństwa występowania powikłań (scenariusz 6b) oraz w przypadku uwzględnienia maksymalnej śmiertelności (scenariusz 7b) [REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce w analizowanej populacji pacjentów stosowana jest wyłącznie lamiwudyna. W ostatnim czasie entekawir uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTM w sprawie objęcia tego leku refundacją w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-). Dopuszczenie stosowania w pierwszej linii leczenia dodatkowych AN u pacjentów HBeAg(-) poszerzy spektrum terapeutyczne pacjentów. [REDACTED]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread®) w terapii pierwszoliniowej analogiami nukleotydów/nukleozydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)). Opłacalność tenofoviru oceniono w warunkach polskich przy założeniu, że będzie on finansowany w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” [3] zmodyfikowanego w sposób umożliwiający stosowanie tenofoviru we wnioskowanej populacji pacjentów. Stosowny projekt zapisów programu lekowego [4] stanowi załącznik niniejszej analizy.

Analizę przeprowadzono zgodnie z predefiniowanym schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

- dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których leczenie interferonami jest nieskuteczne lub u których nie można zastosować terapii interferonami.

Interwencja

- tenofovir dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg

Komparatory

- entekawir w dawce 0,5 mg
- adefowir dipiwoksyli w dawce 10 mg
- lamiwudyna w dawce 100 mg

Wyniki / punkty końcowe

- lata życia (LY, ang. *life years*),
- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*),
- koszty wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości CUR dla uwzględnionych w analizie interwencji,

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości ICUR do progu opłacalności.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (WZW B), rozwijające się u części pacjentów zakażonych HBV, cechuje się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, upośledzeniem jej funkcji metabolicznych oraz zwiększoną replikacją wirusa. Przewlekłe WZW B jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Choroba zwykle ma przebieg bezobjawowy, natomiast jeśli występują objawy to są to zwykle: uczucie zmęczenia, obniżony nastrój, powiększona wątroba w badaniu fizykalnym, a w ciężkich przypadkach stała lub okresowa żółtaczka. [5, 6] Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie poziomu replikacji wirusa (HBV DNA) oraz obecności cech zapalenia wątroby stwierdzanych w badaniach czynnościowych (ALT, AST) i histopatologicznych (biopsja wątroby). [5]

Kryteria diagnostyczne przewlekłego WZW B obejmują:

- obecność antygeny HBs (HBsAg(+)) powyżej 6 miesięcy,
- poziom replikacji HBV DNA $> 20\,000$ IU/ml (10^5 kopii/ml) u pacjentów HBeAg(+) lub HBV DNA $> 2\,000$ – $20\,000$ IU/ml (10^4 – 10^5 kopii/ml) w przypadku braku HBeAg,
- aktywność aminotransferaz: alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) podwyższona stale lub okresowo,
- przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne stwierdzone w biopsji wątroby. [5, 7]

Faza HBeAg(-) WZW B, podobnie jak faza nieaktywnego nosicielstwa, może następować po serokonwersji w układzie HBeAg. Jest jedną z ostatnich faz w naturalnym przebiegu choroby i charakteryzuje zaawansowane infekcje. W jej trakcie dochodzi do cyklicznych nawrotów i remisji choroby, z okresowym wzrostem poziomu HBV DNA i markerów wątrobowych, po których może dochodzić do tymczasowej remisji i normalizacji poziomu markerów zapalnych. Często nawet w trakcie zaostrzenia poziom replikacji mierzony HBV DNA jest niższy niż w fazie HBeAg(+). [7] W związku z tym faza ta pod względem objawów okresowo przypomina fazę nieaktywnego nosicielstwa, co powoduje poważne trudności diagnostyczne. W przeciwieństwie do nieaktywnych nosicieli, u pacjentów znajdujący się w fazie HBeAg(-) występuje aktywna forma choroby wątroby z wysokim ryzykiem rozwoju zaawansowanego zwłóknienia wątroby, marskości i raka wątrobowokomórkowego. Dlatego, w celu prawidłowego rozróżnienia tych dwóch faz zalecana jest co najmniej roczna obserwacja z monitorowaniem poziomu markerów: HBV DNA oraz ALT co 3 miesiące. Faza HBeAg(-) manifestuje się zazwyczaj w późniejszym wieku niż u pacjentów HBeAg(+) i przyjmuje się, iż może się ono rozwinąć z HBeAg(+) na drodze selekcji szczepów z mutacją w genie HBeAg lub w wyniku reaktywacji u pacjentów będących w fazie nieaktywnego nosicielstwa. [8, 9]

Ze względu na stosunkowo powolny rozwój przewlekłego WZW B, jego powikłania występują zwykle po wielu latach od rozpoznania choroby i wdrożenia leczenia. W związku z tym, ocena skuteczności

terapii, w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, wymagałaby przeprowadzenia badań na dużych liczebnie próbach oraz w odpowiednio długim (co najmniej kilkuletnim) okresie obserwacji. [10] Z tego powodu w większości badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej wykorzystuje się zastępcze punkty końcowe, do których należą wskaźniki wirusologiczne, biochemiczne, serologiczne oraz histologiczne. [11]

1.3. Interwencja oceniana

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

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

Zalecana dawka produktu Viread® do leczenia przewlekłego WZW B u dorosłych i dzieci ≥ 35 kg masy ciała to 245 mg (jedna tabletkę) przyjmowana raz na dobę doustnie z posiłkiem. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, przerwanie leczenia można rozważyć w następujących przypadkach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6–12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana HBV DNA z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności; po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miana HBV DNA w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego;
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności; w przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta. [12]

Produkt Viread® jest również dostępny w postaci granulatu 33 mg/g do leczenia zakażenia HIV i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych, dla których nie jest odpowiednia stała postać farmaceutyczna oraz dla dzieci < 35 kg masy ciała. [12]

Aktualnie tenofovir finansowany jest w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) u pacjentów HBeAg(+) w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydomi/nukleozydomi po niepowodzeniu leczenia interferonami (lub niemożności ich zastosowania) oraz w populacji HBeAg(-) po niepowodzeniu leczenia lub wykształcenia lekooporności na lamiwudynę [3].

1.4. Komparatory

1.4.1. Wprowadzenie

W leczeniu przewlekłego WZW B obecnie stosuje się:

- terapię immunomodulującą z wykorzystaniem interferonów, które poza działaniem immunomodulującym posiadają również działanie przeciwwirusowe (w Polsce dostępne są interferon alfa naturalny, pegylowany interferon $\alpha 2a$ oraz rekombinowane interferony $\alpha 2a$ i $2b$),
- terapię za pomocą leków antywirusowych, do których zalicza się syntetyczne analogi nukleotydów i nukleozydów mające zdolność wybiórczego hamowania aktywności polimerazy wirusowej przy niewielkim wpływie na aktywność enzymów ludzkich. [13, 14]

W Polsce w terapii pierwszorutowej przeciw przewlekłemu WZW B stosuje interferony, a w przypadku niemożności ich zastosowania lub też nieskuteczności terapii podaje się analogii nukleotydów/nukleozydów. [3] Analogi nukleotydów/nukleozydów, dzięki działaniu na wirusowo-specyficzne enzymy powodują relatywnie niewiele ciężkich działań niepożądanych. [14] Wymagają jednak przewlekłego stosowania, gdyż w przypadku zaprzestania terapii często dochodzi do nawrotów. Kolejnym ograniczeniem zastosowania analogów nukleotydów i nukleozydów jest pojawianie się lekooporności indukowanej stosowaniem preparatu. Najwyższe ryzyko lekooporności związane jest ze stosowaniem lamiwudyny (około 30% pacjentów po roku podawania), natomiast najniższe z entekawirem i tenofowirem, dlatego wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii od entekawiru lub tenofowiru. W przypadku nieskuteczności terapii zalecanym analogiem, należy rozpocząć terapię innym analogiem. [3]

Aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są: tenofovir (TDF), entekawir (ETV), adefowir (ADV) i lamiwudyna (LAM). Trzy pierwsze stosowane są u pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+), przy czym u pacjentów HBeAg(-) ich stosowanie zawężone jest do pacjentów z niepowodzeniem leczenia LAM. Lamiwudynę można stosować jedynie w populacji pacjentów HBeAg(-). [3]

Dnia 23 września odbyło się 28 posiedzenie Rady Przejrzystości, podczas którego zostało przygotowane stanowisko w sprawie oceny ETV w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-) [15]. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie ETV refundacją w I linii leczenia AN w ramach programu lekowego w aktualnym brzmieniu. Jednocześnie Rada Przejrzystości zarekomendowała włączenie ETA i TDF do jednej grupy limitowej, gdzie podstawą limitu będzie TDF, przy ustaleniu takich samych kryteriów włączenia do terapii dla pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(-). Następnie w rekomendacji Prezesa AOTM [16] uznano za zasadne objęcie ETV finansowaniem w ocenianej populacji pacjentów w ramach programu leczenia przewlekłego WZW B.

1.4.2. Entekawir

Baraclude® wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych z:

- wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby,
- niewyrównaną czynnością wątroby. [17]

Zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby przełom wirusologiczny może spowodować poważne komplikacje podstawowej choroby wątroby. Z tego powodu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby i zakażonych opornym na lamiwudynę wirusem zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii. [17]

1.4.3. Adefowir

Produkt Hepsera® wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby ze stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy oraz histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i zwłóknieniem wątroby; rozpoczęcie leczenia produktem Hepsera® należy rozważać tylko w przypadkach, gdy stosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej dla wytworzenia oporności nie jest dostępne lub właściwe,
- z niewyrównaną czynnością wątroby w skojarzeniu z drugim lekiem, niewykazującym oporności krzyżowej na produkt Hepsera®. [18]

1.4.4. Lamiwudyna

Zeffix® jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia; rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe;
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę. [19]

1.5. Uzasadnienie metodyki

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [20], w której wykazano różnice w efektywnościach uwzględnionych interwencji: tenofowiru, entekawiru, adefowiru i lamiwudyny w zakresie zaniku HBV DNA (głównego punktu końcowego w ocenie skuteczności leczenia). Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Taka forma analizy pozwala na skumulowanie wyników zdrowotnych do jednego parametru – lat życia skorygowanych jakością – pozwalającego na porównanie różnych efektów zdrowotnych osiągniętych przez pacjentów. W konsekwencji możliwe jest wyznaczenie współczynników opłacalności dla porównywanych interwencji. Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [21] oraz z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [22].

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 umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłego WZW B w czasie.

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, ang. *quality adjusted life years*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

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

2.2. Struktura modelu

W celu estymacji kosztów i efektów zdrowotnych dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie, zbudowano model matematyczny odzwierciedlający przebieg przewlekłego WZW B w czasie. Zbudowany model opiera się na symulacjach Monte-Carlo. Model uwzględnia szereg zdefiniowanych stanów zdrowia. Stanem pochłaniającym w modelu jest stan Zgon, do którego pacjent może trafić w każdym cyklu modelu niezależnie od poprzedzającego stanu zdrowia. Poniżej opisano stany zdrowia zdefiniowane w modelu wraz z zasadami przejścia:

- HBV – w stanie tym znajdują się pacjenci z przewlekłym WZW B bez powikłań, u których nie wystąpiła remisja choroby; pacjenci rozpoczynają symulację w tym stanie, w każdym kolejnym cyklu mogą pozostać w tym stanie, przejść do stanu remisja choroby lub do stanu CC bądź HCC,
- CC – w stanie tym znajdują się pacjenci z wyrównaną marskością wątroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub może rozwinąć się u nich niewyrównana marskość wątroby bądź rak wątrobowokomórkowy,
- DC – w stanie tym znajdują się pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie, może się u nich rozwinąć rak wątrobowokomórkowy lub może wystąpić konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby,
- HCC – w stanie tym znajdują się pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub może u nich wystąpić zgon,
- remisja – w stanie tym znajdują się pacjenci, u których nastąpiła remisja choroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub trafić do wszystkich zdefiniowanych powyżej stanów zdrowia,
- LT – w stanie tym znajdują się pacjenci, u których przeprowadzony jest przeszczep wątroby (możliwy jedynie po wcześniejszym wykształceniu niewyrównanej marskości wątroby); w kolejnym cyklu pacjenci przechodzą do stanu PostLT i pozostają w nim aż do zgonu.

Prawdopodobieństwa przejścia zdefiniowano w zależności od odpowiedzi na leczenie i wykształcenia lekooporności. We wszystkich stanach poza remisją i zgonem u pacjentów stosowane jest leczenie przeciwwirusowe. W stanie HBV, w przypadku pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne przy jednoczesnym braku wystąpienia żadnego z rozważanych powikłań choroby, następuje przerwanie leczenia przeciwwirusowego. Dopuszczono możliwość stosowania trzech linii leczenia przeciwwirusowego przy założeniu, że u pacjentów z powikłaniami WZW B terapia trzeciej linii jest kontynuowana do końca horyzontu czasowego analizy niezależnie od odpowiedzi na leczenie/lekooporności. W przypadku uzyskania remisji choroby, która możliwa jest wyłącznie w stanie HBV, leczenie przeciwwirusowe jest przerywane do wystąpienia nawrotu choroby. Pacjent po nawrocie wraca do terapii lekiem, którego stosowanie pozwoliło na osiągnięcie remisji.

Szczegółowy struktury modelu przedstawiono w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których leczenie interferonami jest nieskuteczne lub u których nie można zastosować terapii interferonami.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię tenofowirem z alternatywnymi technologiami aktualnie dostępnymi w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW B: entekawirem, adefowirem i lamiwudyną. Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, głównym komparatorem dla tenofowiru w rozważanym wskazaniu jest entekawir. Adefowir i lamiwudyna nie posiadają wskazań rejestracyjnych w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów, gdyż ich stosowanie powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe [18, 19], a zatem finansowana jest w ramach programu lekowego poza wskazaniem (*off-label*).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki finansowane w ramach programu lekowego wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [21].

W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B, które uwzględniono w analizie. Uwzględnienie (prawdopodobnie niewielkiego) kosztu współpłacenia pacjentów w przypadku leczenia powikłań choroby (a zatem zwiększenie kosztów leczenia powikłań), ze względu na dostępne dane dotyczące efektów klinicznych uzyskiwanych w trakcie terapii TDF (pod względem szansy uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 48–52 tygodniach leczenia TDF jest opcją terapeutyczną przynajmniej tak skuteczną, jak uwzględnione komparatory, zarówno w populacji łącznej, jak subpopulacji pacjentów z HBeAg(-) [20]) prowadziłoby do ewentualnego zwiększenia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na korzyść TDF. Z tego względu brak uwzględnienia współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań jest założeniem konserwatywnym.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Ze względu na przewlekły charakter analizowanej jednostki chorobowej analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ma to na celu ujęcie wszystkich możliwych efektów zdrowotnych różnicujących analizowane interwencje pod kątem efektywności oraz kosztów. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [21].

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowanymi interwencjami (koszty leków, koszty kwalifikacji i monitorowania terapii). Dodatkowo uwzględniono koszty leczenia długoterminowych powikłań WZW B, jako zdarzeń istotnie generujących koszty związane z chorobą. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego i łączna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [21].

2.8. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych. Dodatkowo w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości rocznych stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. [21]

2.9. Korekta połowy cyklu

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 3 miesiące. W analizie, ze względu na przyjętą długość cyklu i długość horyzontu czasowego (dożywni) uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [21].

2.10. 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 111 381 zł [1]. Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2009-2011, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej. Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane

o produkcie krajowym brutto per capita – za rok 2012 – wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (produkt krajowy brutto per capita wynosi 41 399 zł [2]).

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

2.11. Analiza wrażliwości

2.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości 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 w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji, w każdej z nich losowano wyniki dla 1000 pacjentów. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). 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 (111 381 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 odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań). Poniżej przedstawiono założenia dotyczące rozkładu prawdopodobieństwa dla poszczególnych zmiennych losowych uwzględnionych w modelu:

- 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 parametrów służących ocenie efektywności tenofoviru oraz terapii drugiego i trzeciego rzutu, prawdopodobieństw wystąpienia lekooporności oraz prawdopodobieństw występowania

powikłań i zgonu przyjęto rozkład beta; rozkład ten najlepiej prezentuje niepewność dla parametrów prawdopodobieństw, gdzie dane są dwupunktowe [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],

2.11.2. Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Dodatkowo, w celu przetestowania wrażliwości modelu na zmiany wartości kluczowych parametrów modelu lub związanych z największą niepewnością oszacowania przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości. Poniżej przedstawiono spis uwzględnionych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości:

- przerywanie leczenia po 24 tygodniach terapii w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością:
 - przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 0).
 - przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 1),
- określenie momentu przerywania leczenia związanego z brakiem odpowiedzi/lekoopornością w kolejnych punktach czasowych:
 - 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 2a),
 - przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności, niezależnie od poziomu HBV DNA (scenariusz 2b).
- koszty jednostkowe leków zależne od wartości marży hurtowej:
 - wartość marży hurtowej na poziomie 6% (scenariusz 0),
 - wartość marży hurtowej na poziomie 5% (scenariusz 3),
- 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 4a),
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 4b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 4c),
- wartości użyteczności stanów zdrowia:
 - na podstawie wyników publikacji Levy 2008 (scenariusz 0),
 - na podstawie wyników publikacji Woo 2012 (scenariusz 5),
- prawdopodobieństwa występowania powikłań:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 6a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 6b);

- prawdopodobieństwo zgonu:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 7a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 7b);
- początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby:
 - wartość średnia (scenariusz 0),
 - wartość minimalna (scenariusz 8a),
 - wartość maksymalna (scenariusz 8b);
- niepowodzenie terapii po 12 tygodniach leczenia:
 - na podstawie danych o lekooporności (scenariusz 0),
 - na podstawie danych o spadku HBV DNA o przynajmniej $1 \log_{10}$ dla TDF i ETV (scenariusz 9).

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Wprowadzenie

Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie został podyktowany przede wszystkim zapisami programu lekowego, zgodnie z którymi postępowanie z pacjentem różni się w zależności od poziomu HBV DNA oraz wykształcenia lekooporności. Program terapeutyczny dopuszcza również przerwanie leczenia AN w przypadku:

- terapii trwającej dłużej niż rok przy równoczesnym wystąpieniu serokonwersji w układzie „s”,
- terapii trwającej dłużej niż rok przy równoczesnym wystąpieniu dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Spośród wymienionych powyżej parametrów, w analizie rozważono zanik HBV DNA oraz wykształcenie lekooporności. Z uwagi na brak odpowiednich danych z badań klinicznych, nie wzięto pod uwagę serokonwersji w układzie „s”. Nie uwzględniono również innych zastępczych punktów końcowych rozważanych w ramach analizy efektywności klinicznej. Nie mają one, zgodnie z zapisami programu terapeutycznego, bezpośredniego wpływu na przebieg terapii pacjenta. Z uwagi na to ich pominięcie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy. Dodatkowo 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.

Z uwagi na przyjętą długość cyklu modelu odpowiedź sprawdzana jest co 3 miesiące. W zależności od uzyskanej odpowiedzi wyznaczane są w kolejnych cyklach modelu prawdopodobieństwa występowania poszczególnych zdarzeń oraz przypisywana jakość życia pacjentów. Wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta mają tylko wyniki uzyskane w zakresie odpowiedzi po 12 i 48 tygodniach oraz w kolejnych półrocznych okresach leczenia danym lekiem (zgodnie z zapisami programu lekowego). Co pół roku u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA sprawdzane jest wystąpienie lekooporności i w przypadku jej wystąpienia leczenie jest przerywane. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii (obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀) leczenie jest zmieniane na kolejną linię terapii AN. Ze względu na niepełne dane odnośnie spadku HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀, odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu terapii modelowano na podstawie danych dotyczących wystąpienia lekooporności.

3.2. Obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀

W zgromadzonych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ dla wszystkich ocenianych interwencji. W ramach

analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie (Dogan 2011 [24]), w którym dostępne były dane dotyczące stosownego obniżenia wirerii po 3 miesiącach leczenia, jednakże wyłącznie dla dwóch spośród czterech leków uwzględnionych w analizie. Z drugiej strony pośrednio z efektywnością terapii w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA związane jest stwierdzenie u pacjenta lekooporności. 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 oraz z uwagi na dostępność danych klinicznych do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12. tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące występowania lekooporności. Szczegółowe parametry przyjęte w tym zakresie przedstawiono w poniższych rozdziałach. 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.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 9) zweryfikowano wpływ zastosowania dla tenofoviru i entekawiru danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ z odnalezionego badania Dogan 2011.

Tabela 1.
Redukcja HBV DNA ≥ 1 log₁₀ kopii/ml w populacji pacjentów HBeAg(-)

Badanie	Okres interwencji [mies.]	TDF		ETV	
		N	n (%)	N	n (%)
Dogan 2011 [24]	3	36	36 (100)	19	19 (100)

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli w scenariuszu 9 analizy wrażliwości przyjęto, że stosowne obniżenie wirerii po 3 miesiącach leczenia następuje u wszystkich pacjentów leczonych tenofowirem i entekawirem.

3.3. Zanik HBV DNA w pierwszej linii leczenia AN

Główną miarą efektywności leczenia AN uwzględnioną w analizie jest prawdopodobieństwo uzyskania u pacjenta odpowiedzi na leczenie rozumianej jako zanik HBV DNA. Prawdopodobieństwo to oszacowano na podstawie danych z odnalezionych w ramach analizy klinicznej badań. W przeprowadzonej analizie klinicznej uwzględniono badania bezpośrednio porównujące tenofovir z adefowirem, entekawirem oraz lamiwudyną. Bezpośrednie badania randomizowane dostępne są wyłącznie dla porównania tenofoviru z adefowirem. W przypadku pozostałych porównań posiłkowano się uwzględnionymi w analizie klinicznej badaniami obserwacyjnymi. Badania obserwacyjne zostały wskazane w analizie klinicznej, jako najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych pozwalające na porównanie tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną. W ramach analizy klinicznej odnaleziono prace

analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention-to-treat*) oraz zgodnie z wymogami protokołu (PP, ang. *per protocol*). Z uwagi na fakt, że wartości uzyskane z danych PP lepiej odzwierciedlają rzeczywistą sytuację w analizowanym przypadku (w badaniach uwzględnionych w analizie wraz z postępem czasu następowała duża utrata pacjentów z badań), w obliczeniach analizy ekonomicznej wykorzystano dostępne dane PP.

Efektywność tenofoviru wyznaczono na podstawie wyników badań obserwacyjnych i badań randomizowanych porównujących efektywność tenofoviru z pozostałymi. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie wartości dotyczące pacjentów z HBeAg(-) (przy czym, jeśli w badaniu raportowano wyniki dla populacji łącznej oraz pacjenci z HBeAg(-) stanowili więcej niż 80% badanych, przyjmowano, że wyniki dotyczą pacjentów z HBeAg(-)). Ponadto nie selekcjonowano badań ze względu na definicję niewykrywalnego HBV DNA, która różniła się pomiędzy badaniami. Powyższe postępowanie jest spójne z metodyką analizy klinicznej. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki dla efektywności rzeczywistej tenofoviru.

Tabela 2.
Wyniki badań prezentujących efektywność rzeczywistą tenofoviru

Badanie	N	Kryterium zaniku HBV DNA	Okres obserwacji [mies.]				
			3	6	9	12	24
Koklu 2013 [25]	72	<400 kopii/ml	52%	80%	-	92%	88%
Altinbas 2012 [26]	22	<50 kopii/ml	-	-	-	91%	-
Dogan 2011 [24]	36	<400 kopii/ml	-	-	-	75%	-
Guzelbulut 2012 [27]	14	<400 kopii/ml	-	-	-	93%	-
Horner 2012 [28]	50	<54 kopii/ml	60%	76%	-	80%	-
Marcellin 2008 [29]	250	<400 kopii/ml	53%	85%	-	93%	-
Średnia ważona	444	x	54%	83%	86%^a	90%^b	x

a) wynik dla 9. miesiąca uzyskano po uśrednieniu wartości z miesięcy 6. i 12.

b) wyniki dla 24. miesiąca uwzględniono w średniej ważonej po roku terapii

Na podstawie dostępnych danych możliwe było wyznaczenie efektywności tenofoviru po 3, 6 i 12 miesiącach terapii. Dla 3. i 6. miesiąca zastosowano średnią z badań ważoną liczbą osób badanych. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie tenofowirem po roku terapii wyznaczono na podstawie wyników z 12. miesiąca oraz z dostępnych punktów czasowych powyżej 12 miesięcy, które uśredniono z uwzględnieniem liczebności badanych pacjentów. Dla 9. miesiąca przyjęto uśrednioną wartość z miesięcy 6. i 12. Wartości efektywności tenofoviru zastosowane w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Efektywność tenofoviru w pierwszej linii leczenia

Czas do wystąpienia odpowiedzi	Efektywność TDF
3 miesiące	53,90%
6 miesięcy	82,62%

Czas do wystąpienia odpowiedzi	Efektywność TDF
9 miesięcy	86,18%
12 miesięcy	89,73%

Efektywność pozostałych analogów wyrażono w postaci ryzyka względnego (RR) względem tenofoviru. Efektywności względne dla poszczególnych preparatów po 3, 6 i 12 miesiącach uzyskano w wyniku przeprowadzonych metaanaliz bądź, w przypadku, gdy dla jakiegoś punktu czasowego dostępne było tylko jedno badanie, obliczone zostały bezpośrednio z danych raportowanych w badaniu.

Dla oceny efektywności względnej adefowiru wykorzystano jedno dostępne w populacji pacjentów HbeAg(-) badanie randomizowane, w którym porównywano tenofovir z adefowirem. Na podstawie tego badania możliwe było porównanie obu interwencji w 3, 6 i 12 miesiącu. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania ADV z TDF.

Tabela 4.
Efektywność względna adefowiru w pierwszej linii leczenia

Czas do wystąpienia odpowiedzi	RR (ADV vs TDF) [CI95%]	SE	Źródło
3 miesiące	0,53 [0,39; 0,71]	0,16	Marcellin 2008 [29]
6 miesięcy	0,58 [0,49; 0,7]	0,09	Marcellin 2008 [29]
9 miesięcy	0,68 [0,59; 0,78]	0,07	Wartość największa spośród otrzymanych w pozostałych punktach czasowych
12 miesięcy	0,68 [0,59; 0,78]	0,07	Marcellin 2008 [29]

W przypadku pozostałych porównań (dla ETV i LAM) posiłkowano się uwzględnionymi w analizie klinicznej badaniami obserwacyjnymi. Badania obserwacyjne zostały wskazane w analizie klinicznej jako najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych pozwalające na porównanie tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną.

W przypadku porównania entekawiru z tenofowirem możliwe było przeprowadzenie metaanaliz w 3, 6 i 12 miesiącu. Wyniki porównania ETV z TDF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Efektywność względna entekawiru w pierwszej linii leczenia

Czas do wystąpienia odpowiedzi	RR (ETV vs TDF) [CI95%]	SE	Źródło
3 miesiące	0,91 [0,71; 1,16]	0,13	Koklu 2013 [25] oraz Horner 2012 [28]
6 miesięcy	0,99 [0,86; 1,14]	0,07	Koklu 2013 [25] oraz Horner 2012 [28]
9 miesięcy	1,00 [0,92; 1,09]	0,04	Wartość największa spośród otrzymanych w pozostałych punktach czasowych

Czas do wystąpienia odpowiedzi	RR (ETV vs TDF) [CI95%]	SE	Źródło
12 miesięcy	1,00 [0,92; 1,09]	0,04	Altinbas 2012 [26], Dogan 2011 [24], Guzelbulut 2012 [27], Koklu 2013 [25] oraz Homer 2012 [28]

Do wyznaczenia efektywności względnej lamiwudyny skompilowano wyniki dwóch badań. W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki porównania LAM z TDF.

Tabela 6.
Efektywność względna lamiwudyny w pierwszej linii leczenia

Czas do wystąpienia odpowiedzi	RR (LAM vs TDF) [CI95%]	SE	Źródło
3 miesiące	0,58 [0,36; 0,92]	0,24	Koklu 2013 [25]
6 miesięcy	0,91 [0,74; 1,12]	0,11	Koklu 2013 [25]
9 miesięcy	0,91 [0,74; 1,12]	0,11	wartość największa spośród otrzymanych w pozostałych punktach czasowych
12 miesięcy	0,78 [0,67; 0,9]	0,08	metaanaliza Altinbas 2012 [26] oraz Koklu 2013 [25]

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.

3.4. Zanik HBV DNA kolejnych liniach leczenia AN

W analizie u pacjentów po niepowodzeniu stosowanego leczenia rozpoczynana jest terapia kolejnej linii. Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” [3] w przypadku niepowodzenia TDF, ETV, ADV, LAM podejmowana jest terapia kolejnym z tych leków. Zgodnie z zaleceniami Grupy Ekspertów HBV wystąpienie częściowej odpowiedzi wirusologicznej na stosowane leczenie lekami AN w monoterapii stanowi podstawę do rozważenia terapii skojarzonej – dodanie drugiego AN. W celu uniknięcia oporności krzyżowej należy kojarzyć ze sobą wyłącznie analogi nukleozydowe (LAM, ETV) z analogami nukleotydomi (TDF, ADV) [30]. Terapia skojarzona zalecana jest również w programie lekowym w przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych i nie uzyskania niewykrywalnego poziomu HBV DNA. [3] W proponowanym projekcie programu lekowego [4] uwzględniono możliwość stosowania u pacjentów HBeAg(-) TDF (stosowanie LAM ograniczone jest do pacjentów, u których nie można zastosować TDF). Dodatkowo uściślono również zapisy dotyczące terapii skojarzonej, dopuszczając możliwość stosowania jedynie skojarzenia analogu nukleozydowego z analogiem nukleotydom. W związku z powyższym w niniejszej analizie założono, że w drugiej linii stosowany

będzie analog nukleozydu/nukleotydu w monoterapii, natomiast w trzeciej linii leczenia rozważono stosowanie terapii skojarzonej analogu nukleozydowego z analogiem nukleotydom.

W celu odnalezienia publikacji, w których oceniano efektywność terapii analogiem nukleozydu/nukleotydu w drugiej linii leczenia oraz terapii skojarzonych przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej. Zastosowana strategia i selekcja odnalezionych doniesień naukowych przedstawiona została w aneksie (rozdz. 14.3). W wyniku przeszukania zidentyfikowano najbardziej aktualne przeglądy systematyczne poświęcone ocenie i porównaniu poszczególnych leków z grupy analogów nukleozydów/nukleotydom oraz terapii skojarzonej stosowanych u pacjentów po niepowodzeniu terapii AN. Odnaleziono trzy publikacje – Chen 2012 [31], Sheng 2011 [32] oraz Chen 2009 [33].

Przeglądy systematyczne Chen 2009 oraz Chen 2012 poświęcone zostały porównaniu skuteczności stosowania terapii ADV z terapią skojarzoną LAM+ADV u pacjentów z WZW B po niepowodzeniu LAM. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego przez autorów publikacji Chen 2009, do metaanalizy włączono 6 badań randomizowanych, natomiast do przeglądu Chen 2012 włączono 11 badań (6 randomizowanych oraz 5 obserwacyjnych). Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach był odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA.

Przegląd systematyczny Sheng 2011 został poświęcony porównaniu skuteczności stosowania ETV z terapią skojarzoną ADV + LAM u pacjentów z WZW typu B po niepowodzeniu LAM. W wyniku przeszukania baz informacji medycznych, przeprowadzonego przez autorów publikacji Sheng 2011, 6 badań włączono do opisanej metaanalizy. Łącznie badaniami objętych zostało 451 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu Sheng 2011 był odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA.

W odnalezionych przeglądach systematycznych analizowano łącznie 18 publikacji. Na potrzeby niniejszej analizy opracowano wszystkie publikacje uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych pod kątem definicji badanych populacji (status HBeAg) oraz efektywności stosowanych terapii. Wyniki tych badań dotyczące efektywności monoterapii analogami nukleozydów/nukleotydom przedstawiono w Tabeli 7. W kolejnej tabeli (Tabela 9) przedstawiono wyniki dotyczące efektywności terapii skojarzonej.

Druga linia leczenia

Możliwe są różne sekwencje stosowanych terapii analogami nukleozydów/nukleotydom. Efektywność danego leku może zależeć od tego, jaki lek stosowany był wcześniej. Zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi na rok 2013 Polskiej Grupy Ekspertów HBV [30] zastępowanie stosowanego analogu innym lekiem powinno przebiegać według poniższego schematu:

- LAM lub ETV → TDF,
- TDF lub ADF → ETV,
- ADF → TDF (w przypadku lekooporności pierwotnej).

Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności i kosztów analizowanych interwencji stosowanych w pierwszej linii leczenia antywirusowego. Zróżnicowanie leczenia drugiej linii ze względu na interwencję pierwszo liniowej terapii przeciwwirusowej jest nieuzasadnione z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na wiarygodne określenie efektywności stosowania AN w odpowiedniej kolejności. W odnalezionych badaniach dotyczących stosowania AN w drugiej, jak i w trzeciej linii leczenia, dostępne były wyłącznie dane dotyczące pacjentów z wcześniejszą lekoopornością na LAM. W związku z powyższym w analizie dopuszczono w II linii leczenia AN możliwość podjęcia monoterapii z zastosowaniem jednego z ocenianych AN. W obliczeniach uwzględniono efektywność terapii II linii AN jako średnią efektywność terapii AN stosowanych w kolejnej linii leczenia uwzględnionych w odnalezionych badaniach klinicznych.

W celu oceny efektywności terapii drugiej linii (zdefiniowanej jako zanik HBV DNA, analogicznie jak w przypadku terapii pierwszej linii), skompilowano wyniki badań oceniających poszczególne terapie stosowane przez pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanego leczenia. Ze względu na dostępność badań możliwa była ocena efektywności analizowanych leków wyłącznie po nieskuteczności LAM. Poniżej zaprezentowano wyniki z odnalezionych badań dotyczących omawianego parametru.

Tabela 7.
Wyniki badań dotyczących efektywności terapii po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia

Badanie	Status HBeAg	Okres obserwacji	Liczba pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA
Pacjenci stosujący ETV po niepowodzeniu LAM					
Chung 2011 [34]	mieszany	6 m-cy	4	51	7,84%
		12 m-cy	11	50	22,00%
Lee 2010 [35]	bd	12 m-cy	9	33	27,27%
		18 m-cy	6	25	24,00%
		24 m-ce	4	19	21,05%
Pellicelli 2009 [36]	bd	6 m-cy	36	42	85,71%
		12 m-cy	25	35	71,43%
Qiu 2009 [37]	mieszany	12 m-cy	25	30	83,33%
Ryu 2010 [38]	mieszany	12 m-cy	11	45	24,44%
Pacjenci stosujący ADV po niepowodzeniu LAM					
Chen 2008 [39]	dodatni	6 m-cy	12	34	35,29%
		12 m-cy	18	34	52,94%
Fung 2007 [40]	mieszany	12 m-cy	4	20	20,00%
		24 m-ce	2	11	18,18%
Ijaz 2008 [41]	mieszany	79 tyg. (mediana)	2	4	50,00%
Kim 2005 [42]	dodatni	6 m-cy	15	18	83,33%

Badanie	Status HBeAg	Okres obserwacji	Liczba pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA
Luo 2009 [43]	dodatni	3 m-ce	5	21	23,81%
		6 m-cy	7	21	33,33%
		12 m-cy	12	21	57,14%
Manolakopoulos 2007 [44]	ujemny	3 m-ce	4	23	17,39%
		6 m-cy	7	22	31,82%
		12 m-cy	12	22	54,55%
		24 m-ce	12	17	70,59%
		30 m-cy	7	9	77,78%
Peters 2004 [45]	dodatni	12 m-cy	5	19	26,32%
Qiu 2009 [37]	mieszany	12 m-cy	15	29	51,72%
Rapti 2007 [46]	ujemny	6 m-cy	6	14	42,86%
		12 m-cy	11	14	78,57%
		24 m-ce	10	14	71,43%
Santantonio 2009 [47]	mieszany	37 m-cy (mediana, min. 12 m-cy)	20	30	66,67%
Vassiliadis 2010 [48]	ujemny	12 m-cy	9	15	59,92%
		24 m-ce	9	15	59,63%
		36 m-cy	8	15	53,01%
		48 m-cy	7	15	46,70%
Xiao 2008 [49]	dodatni	bd	11	61	18,03%
Yang 2008 [50]	mieszany	3 m-ce	22	73	30,14%
		6 m-cy	30	73	41,10%
		9 m-cy	41	73	56,16%
		12 m-cy	49	73	67,12%
	dodatni	3 m-ce	7	42	16,67%
		6 m-cy	12	42	28,57%
		9 m-cy	20	42	47,62%
		12 m-cy	23	42	54,76%
ujemny	3 m-ce	15	31	48,39%	
	6 m-cy	18	31	58,06%	
	9 m-cy	21	31	67,74%	
	12 m-cy	26	31	83,87%	
Zhan 2009 [51]	dodatni	6 m-cy	20	42	47,62%
		12 m-cy	24	42	57,14%

mieszany – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Na podstawie wyników odnalezionych badań można stwierdzić, że skuteczność terapii AN u pacjentów z lekoopornością na LAM jest wyższa wśród pacjentów HBeAg(-) w porównaniu do pacjentów HBeAg(+). Po roku średnio 55–84% pacjentów z HBeAg(-) osiąga niewykrywalny poziom HBV DNA, podczas gdy u pacjentów z HBeAg(+) odpowiedni odsetek wynosi 26-57%. Z uwagi na definicję populacji docelowej, którą stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-), do określenia efektywności drugiej linii uwzględniono jedynie badania, w których badaną grupę pacjentów stanowiły osoby z HBeAg(-).

Ostatecznie w obliczeniach wykorzystano wyniki 4 badań (Manolakopoulos 2007, Rapti 2007, Vassiliadis 2010, Yang 2008) oceniających efektywność terapii u pacjentów HBeAg(-). Podobnie jak w przypadku efektywności pierwszej linii, efektywność drugiej linii oszacowano w 3., 6., 9. i 12. miesiącu. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w drugiej linii po 3, 6 i 9 miesiącach wyznaczono jako średnią odpowiedzi w poszczególnych badaniach ważonych liczbą osób badanych. W pierwszym roku efektywność stosowanej terapii rośnie w czasie. Po roku efektywność może nadal rosnąć (Manolakopoulos 2007) bądź spaść (Vassiliadis 2010), na przykład w skutek nawrotu wykrywalnego poziomu HBV DNA. W związku z powyższym w analizie podstawowej do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w drugiej linii po 12 miesiącach wykorzystano dane z wszystkich dostępnych punktów czasowych powyżej 12 miesięcy, które uśredniono z uwzględnieniem liczebności badanych pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w drugiej linii (Tabela 8).

Tabela 8.
Efektywność drugiej linii leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów

Czas do wystąpienia odpowiedź	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi
3 miesiące	35,19%
6 miesięcy	46,12%
9 miesięcy	67,74%
12 miesięcy	66,47%

Trzecia linia leczenia

Zgodnie z zapisami programu lekowego [3] oraz projektu programu lekowego dla TDF [4], w przypadku wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych i niezyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, należy rozważyć równoległe leczenie dwoma analogami. Zalecenia terapeutyczne Polskiej Grupy Ekspertów HBV [30] także uwzględniają terapię skojarzoną dwoma analogami, zwłaszcza u pacjentów, u których poziom wirerii HBV obniżył się powyżej 1 log₁₀, ale utrzymywał się powyżej progu wykrywalności. Należy zwrócić uwagę, że kojarzyć można wyłącznie analogi nukleotydowe z nukleozydowymi (aby uniknąć oporności krzyżowej). A zatem możliwymi kombinacjami są LAM + ADV, LAM + TDF, ETV + ADV oraz ETV + TDF. W niniejszej analizie w celu określenia

efektów terapii skojarzonej w zakresie zaniku HBV DNA uzyskanego przez pacjentów po niepowodzeniu drugiej linii terapii przeciwwirusowej, uśredniono wyniki badań, w których oceniano skuteczność terapii skojarzonej po niepowodzeniu wcześniej stosowanego leczenia. Ze względu na dostępność badań możliwe było ocenienie efektywności terapii skojarzonej wyłącznie po nieskuteczności LAM. Poniżej zaprezentowano wyniki z odnalezionych badań dotyczących omawianego parametru.

Tabela 9.
Wyniki badań dotyczących efektywności terapii skojarzonej po niepowodzeniu wcześniej stosowanych terapii

Badanie	Status HBeAg	Okres obserwacji	Liczba pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA
Pacjenci stosujący LAM + ADV po niepowodzeniu LAM					
Chen 2008 [39]	dodatni	6 m-cy	27	34	79,41%
		12 m-cy	29	34	85,29%
Chung 2011 [34]	mieszany	6 m-cy	5	31	16,13%
		12 m-cy	9	22	40,91%
Fung 2007 [40]	mieszany	12 m-cy	3	11	27,27%
		24 m-ce	2	5	40,00%
Ijaz 2008 [41]	mieszany	71 tyg. (mediana)	3	4	75,00%
Kim 2005 [42]	dodatni	6 m-cy	24	28	85,71%
Lee 2010 [35]	dodatni	12 m-cy	13	48	27,08%
		18 m-cy	9	29	31,03%
		24 m-ce	5	11	45,45%
Luo 2009 [43]	dodatni	3 m-ce	12	21	57,14%
		6 m-cy	13	21	61,90%
		12 m-cy	15	21	71,43%
Manolakopoulos 2007 [44]	ujemny	3 m-ce	9	57	15,79%
		6 m-cy	15	55	27,27%
		12 m-cy	28	58	48,28%
		24 m-ce	33	44	75,00%
		30 m-cy	26	28	92,86%
Pellicelli 2009 [36]	bd	6 m-cy	12	20	60,00%
		12 m-cy	14	18	77,78%
Peters 2004 [45]	mieszany	12 m-cy	7	20	35,00%
Qiu 2009 [37]	mieszany	12 m-cy	24	30	80,00%
Rapti 2007 [46]	ujemny	6 m-cy	16	28	57,14%
		12 m-cy	19	28	67,86%
		24 m-ce	23	28	82,14%

Badanie	Status HBeAg	Okres obserwacji	Liczba pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA
Ryu 2010 [38]	mieszany	12 m-cy	18	47	38,30%
Santantonio 2009 [47]	mieszany	37 m-cy (mediana, minimum 12 m-cy)	24	30	80,00%
Vassiliadis 2010 [48]	ujemny	53 m-ce (mediana)	38	45	84,44%
		12 m-cy	25	45	56,24%
		24 m-ce	32	45	71,14%
		36 m-cy	33	41	80,97%
		48 m-cy	32	36	88,90%
Xiao 2008 [52]	dodatni	bd	11	54	20,37%
Yang 2008 [50]	mieszany	3 m-ce	33	73	45,21%
		6 m-cy	45	73	61,64%
		9 m-cy	51	73	69,86%
		12 m-cy	61	73	83,56%
	dodatni	3 m-ce	17	42	40,48%
		6 m-cy	24	42	57,14%
		9 m-cy	29	42	69,05%
		12 m-cy	34	42	80,95%
	ujemny	3 m-ce	16	31	51,61%
		6 m-cy	21	31	67,74%
		9 m-cy	22	31	70,97%
		12 m-cy	27	31	87,10%
Zhan 2009 [51]	dodatni	6 m-cy	22	38	57,89%
		12 m-cy	27	38	71,05%

mieszany – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Podobnie, jak w przypadku efektywności drugiej linii leczenia, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu terapii skojarzonej oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących populacji pacjentów o statusie HBeAg(-) (Manolakopoulos 2007, Rapti 2007, Vassiliadis 2010, Yang 2008). Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w trzeciej linii po 3, 6 i 9 miesiącach wyznaczono jako średnią odpowiedzi w poszczególnych badaniach ważonych liczebnością osób badanych. Dla 12. miesiąca przyjęto uśrednioną wartość przy uwzględnieniu również punktów czasowych powyżej 12 miesięcy. Dane zastosowane w obliczeniach analizy dla efektywności trzeciej linii leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 10.
Efektywność trzeciej linii leczenia przeciwwirusowego

Czas do wystąpienia odpowiedzi	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi
3 miesiące	28,41%
6 miesięcy	45,61%
9 miesięcy	70,97%
12 miesięcy	72,40%

3.5. Lekooporność w pierwszej linii leczenia

Stosowanie u pacjentów z przewlekłym WZW B terapii AN wiąże się z występowaniem lekooporności. Wykształcenie się lekooporności na stosowany lek ma bezpośredni wpływ na jego efektywność i, co za tym idzie, dalsze postępowanie terapeutyczne. Weryfikacja występowania lekooporności odbywa się w u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w półrocznych odstępach czasowych w przypadku podejrzenia jej występowania. W niniejszej analizie przyjęto założenie, że podejrzenie występowania lekooporności wśród pacjentów zachodzi w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii (wykrywalne HBV DNA) leczenie jest zmieniane na kolejną linię terapii AN. W projekcie programu lekowego otrzymanym od Zamawiającego, zgodnie z opublikowaną rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV [16], brak jest wyróżnienia 24. tygodnia terapii, a weryfikacja uzyskania odpowiedzi na leczenie następuje po 48 tygodniach leczenia. Jednocześnie, zgodnie z zapisami obu przytoczonych powyżej dokumentów, po 24 tygodniach terapii wykonywane są badania pod kątem poziomu HBV DNA oraz występowania lekooporności na stosowane leczenie. W związku z powyższym, pomimo braku przerywania leczenia przy wykrywalnym HBV DNA po 24 tygodniach terapii w projekcie programu lekowego, nieuzasadniona wydaje się kontynuacja stosowania tego samego AN w przypadku stwierdzenia występowania lekooporności. Zatem w analizie przyjęto następujące postępowanie w 24. tygodniu leczenia:

- przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym wyłącznie w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie – zgodnie z projektem programu lekowego otrzymanym od Zamawiającego i rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV (scenariusz 0),
- przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA – zgodnie z obowiązującym programem lekowym (scenariusz 1).

Zgodnie z zapisami programów lekowych każdorazowo konieczna jest weryfikacja przyczyn wykrywalnego HBV DNA u pacjenta. W przypadku innej niż lekooporność przyczyny wykrywalnego HBV DNA zmiana stosowanej terapii nie musi być konieczna, zaś kontynuacja leczenia wydaje się być podejściem racjonalnym i korzystnym z punktu widzenia pacjenta, jak również płatnika. Jednakże w przypadku utrzymywania się wykrywalnego HBV DNA przy dwóch kolejnych pomiarach

(wykonywanych w okresach półrocznych) kontynuacja stosowanej terapii wydaje się być nieuzasadniona. W związku z powyższymi aspektami w analizie podstawowej zmiana terapii następuje w przypadku stwierdzenia lekooporności lub drugiego z rzędu wykrywalnego wyniku dla HBV DNA. Dodatkowo w analizie rozważano różne schematy postępowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 48. tygodniu terapii oraz w kolejnych 6 miesięcznych okresach leczenia:

- 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 2a),
- przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 2b).

Zgodnie z częstością sprawdzania lekooporności określoną w programie lekowym konieczne było wyznaczenie średniego półrocznego prawdopodobieństwa wykształcenia się lekooporności u pacjenta, u którego stwierdzono wykrywalny poziom HBV DNA. Zgodnie z programem lekowym największy wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta ma pierwszy roku terapii każdym preparatem. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono oddzielnie prawdopodobieństwo wykształcenia się lekooporności w pierwszym oraz w kolejnych latach leczenia.

Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności na stosowane w pierwszej linii leczenia analogi nukleotydu/nukleozydu oszacowano na podstawie badań odnalezionych w ramach prac nad analizą kliniczną. Przeprowadzone przeszukiwanie miało na celu identyfikację badań, w których raportowano lekooporność na poszczególne preparaty AN. Odnalezionych zostało 9 publikacji, w których badano częstość występowania lekooporności wśród pacjentów leczonych AN, u których wcześniej nie stwierdzono lekooporności. W odnalezionych badaniach populację stanowili pacjenci o statusie HBeAg(-), HBeAg(+) lub wartości raportowane były dla populacji łącznej. W obliczeniach analizy w pierwszej kolejności wykorzystano dane dotyczące pacjentów o statusie HBeAg(-). Dane takie dostępne były dla pacjentów leczonych LAM oraz ADV. W przypadku szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności po stosowaniu ETV dane dla populacji HBeAg(-) dostępne były tylko dla pierwszego roku. W kolejnych latach opierano się na danych z populacji łącznej. Odnaleziono jedno badanie, w którym oceniano prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności po terapii TDF, wyniki przedstawiono dla wszystkich pacjentów niezależnie od statusu HBeAg. W badaniach nie zaobserwowano żadnego przypadku lekooporności (w 6-letnim okresie obserwacji). Można stwierdzić, że skoro w populacji łącznej nie zdiagnozowano lekooporności, to w szczególności prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności po stosowaniu TDF przez pacjentów z HBeAg(-) wynosi 0%.

W poniższej tabeli zestawiono dane z badań wykorzystanych w oszacowaniu lekooporności na stosowane w pierwszej linii AN. Dokładne charakterystyki wszystkich odnalezionych badań znajdują się w aneksie do dokumentu głównego analizy klinicznej [20].

Tabela 11.
Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w pierwszej linii leczenia

Stosowany AN	Badanie	Status HBeAg	Czas do wystąpienia lekooporności	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Częstość
ETV	ETV-027 [53, 54]	ujemny	rok	211	1	0,47%
	ETV-901 [55]	mieszany	6 lat	663	3	0,45%
LAM	ETV-027 [53, 54]	ujemny	rok	313	20	6,39%
	Chan 2007 [56]	ujemny	rok	70	16	22,86%
		ujemny	2 lata	70	22	31,43%
	Marcellin 2004 [57]	ujemny	rok	179	32	17,88%
	Tassopoulos 1999 [58]	ujemny	rok	41	11	26,83%
		ujemny	2 lata	66	23	34,85%
ADV	ADV-438 [59–63]	ujemny	rok	183	0	0,00%
		ujemny	5 lat	183	53	28,96%
TDF	TDF-102/TDF-103 [29, 64–68]	mieszany	rok	426	0	0,00%
		mieszany	5 lat	323	0	0,00%
		mieszany	6 lat	bd	0	0,00%

mieszany – populacja łączna (niezależna od statusu HBeAg)

Raportowane prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku po stosowaniu ETV jest wyższe od wartości uzyskanej po sześciu latach terapii (0,47% vs 0,45%). W analizie przyjęto zatem, że wszystkie zdarzenia związane z pojawieniem się lekooporności po terapii ETV wystąpią w pierwszym roku terapii. Tym samym prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach wynosi 0%.

Zgodnie z zapisami programu lekowego u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie (poziom HBV DNA powyżej 300 kopii/mL) oraz u których stwierdzono lekooporność należy zmienić stosowane leczenie. W żadnym z odnalezionych badań nie raportowano jednak liczby przypadków lekooporności w zależności od poziomu HBV DNA. W związku z tym w obliczeniach modelu raportowane prawdopodobieństwa wykształcenia lekooporności przeskalowano przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla poszczególnych AN.

Wartości prawdopodobieństw przyjęte w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszej linii - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Stosowany AN	Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności
TDF	Pierwszy kwartał ^a	0,00%
	Pierwszy rok ^b	0,00%
	Kolejne lata ^c	0,00%

Stosowany AN	Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności
LAM	Pierwszy kwartał ^a	3,45%
	Pierwszy rok ^b	22,33%
	Kolejne lata ^c	40,34%
ADV	Pierwszy kwartał ^a	0,00%
	Pierwszy rok ^b	0,00%
	Kolejne lata ^c	10,69%
ETV	Pierwszy kwartał ^a	0,12%
	Pierwszy rok ^b	2,39%
	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. 14.6)

3.6. Lekooporność w kolejnych liniach leczenia

Terapia analogami nukleotydów/nukleozydów u pacjentów z przewlekłym WZW B może spowodować wystąpienie lekooporności na AN. Wykształcenie się lekooporności prowadzi do zmiany ścieżki leczenia pacjenta. Do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności w drugiej i trzeciej linii leczenia wykorzystano badania uwzględnione w obliczeniach efektywności kolejnych linii leczenia, w których raportowano dane dotyczące omawianych parametrów. Spośród publikacji dotyczących efektywności drugiej i trzeciej linii zidentyfikowano 6 badań, w których analizowano wystąpienie lekooporności. W odnalezionych badaniach, zarówno dla drugiej, jak i trzeciej linii leczenia, dostępne były wyłącznie dane dotyczące pacjentów z wcześniejszą lekoopornością na LAM. Do obliczeń włączono jedynie badania, w których prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności przedstawiono w postaci krzywych przeżycia. Powyższe kryteria spełniały trzy badania: Fung 2007 [40], Manolakopoulos 2007 [44] oraz Vassiliadis 2010 [48]. Wyniki tych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki badań dotyczących lekooporności drugiej i trzeciej linii leczenia

Badanie	Status HBeAg	Okres obserwacji	Odsetek pacjentów z lekoopornością	
			ADV	ADV + LAM
Fung 2007 [40]	mieszany	3 miesiące	0,00%	2,97%
		6 miesięcy	0,00%	7,23%
		12 miesięcy	4,29%	7,23%
		24 miesiące	17,81%	7,23%
Manolakopoulos 2007 [44]	ujemny	3 miesiące	0,00%	0,00%
		6 miesięcy	0,00%	0,00%
		12 miesięcy	4,64%	0,00%
		24 miesiące	14,69%	0,00%
		36 miesięcy	36,08%	0,00%
Vassiliadis 2010 [48]	ujemny	3 miesiące	0,00%	0,00%
		6 miesięcy	0,00%	0,00%
		12 miesięcy	6,67%	0,00%
		24 miesiące	13,33%	0,00%
		36 miesięcy	33,33%	0,00%
		48 miesięcy	40,00%	6,13%
		60 miesięcy	40,00%	6,13%

Po roku stosowania drugiej linii leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności waha się od 4 do 7%. Dla trzeciej linii leczenia u pacjentów z HBeAg(-) prawdopodobieństwo to wynosi 0% i nieznacznie wzrasta w kolejnych latach. W obliczeniach wykorzystano badania, w których badaną populacją byli pacjenci z HBeAg(-) tj. pacjenci stanowiący populację docelową niniejszej analizy. Wartości uzyskane w wyniku uśrednienia danych z uwzględnionych badań wykorzystane w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej i trzeciej linii leczenia

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia
Pierwszy kwartał ^a	0,00%	0,00%
Pierwszy rok ^b	8,29%	0,00%
Kolejne lata ^c	13,25%	2,29%

- 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

3.7. Odsetek pacjentów z marskością wątroby

Z badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania literatury medycznej uzyskano odsetek pacjentów z marskością wątroby wśród osób rozpoczynających leczenie AN.

Dwa (Di Marco 2004 [69], Gaia 2004 [70]) spośród odnalezionych badań dotyczyły pacjentów z HBeAg(-), jednak z dużym prawdopodobieństwem populacje uwzględnione w tych badaniach nie są rozłączne. Zdecydowano zatem o wykorzystaniu wszystkich badań niezależnie od początkowego statusu HBeAg. Uwzględniono w ten sposób najszersze dostępne spektrum informacji.

Z analizy wykluczono dane z badania Chan 2008 [71] w związku z informacjami zawartymi w publikacji Mok 2005 [72], według których jednym z kryteriów włączanie do badania była marskość wątroby w stopniu A lub B wg skali Childa-Pugha. W publikacji Chan 2008 nie odnaleziono informacji o tym kryterium.

Odnalezione dane dotyczące początkowego odsetka osób z marskością wątroby charakteryzują się dużą rozbieżnością (od 0,73% do 46,19%) i brakiem jednego punktu skupienia, który można by uznać za właściwy. Odrzucono więc dwie skrajne wartości (najmniej i największą) a wszystkie pozostałe uśredniono uwzględniając liczebność poszczególnych badań. W tabeli poniżej dane wykorzystane do obliczeń. W analizie wrażliwości wykorzystano wartości najmniejszą i największą spośród włączonych do obliczeń.

Tabela 15.
Początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby

Badanie	Liczba osób w badaniu	Odsetek osób z marskością
Chen 2006 [73]	3 653	1,89%
Di Marco 2004 [69]	656	46,19% ^a
Fattovich 2007 [74]	70	11,43%
Gaia 2004 [70]	94	23,40%
Sherman 1995 [75]	1 069	4,00%
Tong 2006 [76]	400	34,75%
Weissberg 1984 [77]	379	34,30%
Wong 2010 [78]	1 429	31,63%
Xu 2003 [79]	280	12,14%
Yu 1997 [80]	1 506	0,73% ^a
Średnia (SE) [n=7 374] – analiza podstawowa		12,16% (0,38%)
Minimum (scenariusz 8a)		1,89%
Maksimum (scenariusz 8b)		34,75%

a) wartość nie uwzględniona w obliczeniach jako wartość skrajna

3.8. Nawroty

Celem terapii przeciwwirusowej jest uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV tj. trwałego zaniku HBV DNA. We wcześniejszych rozdziałach niniejszej analizy szacowano prawdopodobieństwo sukcesu terapii AN zdefiniowanego jako uzyskanie niewykrywalnego poziomu HBV DNA. Pacjenci, u których dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy stwierdzono ujemny wynik oznaczenia HBV DNA przechodzą do stanu remisji choroby. Nie są oni w tym czasie leczeni lekami przeciwwirusowymi, ale ze względu na możliwość wystąpienia nawrotu choroby poddani są stałej kontroli. W ramach prac nad analizą ekonomiczną oszacowano prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, u których przerwano leczenie antywirusowe.

W celu identyfikacji badań, w których raportowano odsetek pacjentów, u których występuje nawrót choroby, przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej oraz zasobów internetowych. Przeszukanie zawężone zostało do publikacji, w których badaną populację stanowią pacjenci o statusie HBeAg(-) oraz którzy leczeni byli AN i terapia ta została przerwana w wyniku uzyskania remisji choroby. W wyniku przeszukania odnaleziono 7 badań dotyczących omawianego parametru. Badania te miały charakter obserwacyjny. W analizie nie różnicowano prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu w zależności od stosowanego AN, lecz przyjęto średnią wartość po dowolnym AN. Przyjęto zatem założenie, że nawrót choroby związany jest z wcześniejszym zanikiem HBV DNA niezależnie od tego, jaki lek stosowano w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie. Poniżej przedstawiono charakterystyki odnalezionych badań (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie badań dotyczących nawrotów u pacjentów HBeAg(-)

Badanie	Leczenie	Definicja nawrotu	Liczba pacjentów	Liczba nawrotów	Mediana okresu obserwacji [mce]
Cho 2012 [81]	LAM, ADV, ETV	HBV DNA > 2000 IU/mL	45	33	-
Ha 2011 [82]	ADV	HBV DNA > 10 ⁴ kopii/mL	145	95	16
Hadziyannis 2012 [83]	ADV	HBV DNA > 2000 IU/mL lub wzrost o 1 log ₁₀	33	29	66
Jeng 2013 [84]	ETV	HBV DNA > 2000 IU/mL	95	43	12
Jin 2012 [85]	LAM	HBV DNA > 10 ⁴ kopii/mL	33	9	-
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

W kolejnej tabeli zestawiono dane z odnalezionych badań (Tabela 17).

Tabela 17.
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 [81]	-	-	48,90%	73,30%	-	-	-
Ha 2011 [82]	-	44,83%	53,80%	61,40%	65,50%	65,50%	65,50%
Hadziyannis 2012 [83]	87,88%	-	-	-	-	-	-
Jeng 2013 [84]	-	1,05%	17,89%	45,26%	-	-	-
Jin 2012 ^a [85]	-	0,00%	4,05%	11,80%	11,80%	17,96%	-
Jin 2012 ^b [85]	-	0,00%	6,50%	25,13%	55,18%	84,89%	-
Liang 2011 [86]	-	-	40,00%	47,00%	-	-	-
Liu 2011 [87]	-	24,60%	26,20%	43,60%	49,70%	52,10%	56,10%

a) dane dotyczące pacjentów, u których poziom HBV DNA w momencie remisji wynosił < 50 kopii/mL

b) dane dotyczące pacjentów, u których poziom HBV DNA w momencie remisji wynosił 50–10⁴ kopii/mL

Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych badaniach kryteria przerwania leczenia były spójne i dotyczyły zdiagnozowania niewykrywalnego poziomu HBV DNA u pacjentów stosujących leczenie przeciwwirusowe. Wyjątek stanowiło badanie Jin 2013, w którym terapię lamiwudyną przerywano u pacjentów w przypadku normalizacji poziomu ALT. Wartości raportowane w tym badaniu są znacznie niższe w porównaniu do wartości w pozostałych badaniach. W związku z powyższym wyników badania Jin 2013 nie uwzględniono w obliczeniach analizy. Wartość otrzymana w badaniu Hadziyannis 2012 jest nieporównywalnie wyższa od wartości raportowanych w pozostałych badaniach. Wszystkie nawroty wystąpiły już po dwóch miesiącach od zakończenia terapii. Wpływ na taki wynik może mieć fakt, że pacjenci przez długi czas leczenia byli ADV. W niniejszej analizie zdecydowano nie uwzględniać wyników badania Hadziyannis 2012.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy. W kolejnych miesiącach obserwuje się coraz mniejszy wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu. Raportowane odsetki znacznie różnią się między badaniami. Po roku prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu waha się od 43,60 do 73,30%. Zaobserwowane różnice mogą wynikać z różnic w definicji nawrotu w poszczególnych badaniach. Nie odnaleziono jednak podstaw do odrzucenia któregośkolwiek badania z analizy. W związku z powyższym oraz z uwagi na fakt, iż w analizie prawdopodobieństwo nawrotu jest niezależne od wcześniej stosowanego AN, w obliczeniach analizy uśredniono wyniki z wszystkich odnalezionych badań (poza badaniami Jin 2013 i Hadziyannis 2012, których wyniki znacznie odstawały od pozostałych). Prawdopodobieństwa skumulowane przeliczono na prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu w kolejnych okresach czasu zgodnie z wzorem przedstawionym w rozdziale dotyczącym powikłań choroby oraz śmiertelności (3.9). W Tabeli 18 przedstawiono wartości zastosowane w analizie wrażliwości.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo nawrotu - wartości zastosowane w obliczeniach analizy

Czas od przerwania leczenia	Kwartalne prawdopodobieństwo nawrotu
1. kwartał	26,91%
2. kwartał	16,01%
3. i 4. kwartał	13,86%
Kolejne kwartały	1,30%

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. 14.6).

3.9. Powikłania choroby oraz śmiertelność

Przewlekłe WZW B jest chorobą rozwijającą się stosunkowo powoli, a powikłania występują zwykle po wielu latach od rozpoznania choroby i wdrożenia leczenia. Niemniej jednak wystąpienie powikłań ma istotny wpływ na jakość życia, korzyści zdrowotne oraz koszty ponoszone na ich leczenie. W związku z powyższym w obliczeniach niniejszej analizy uwzględniono prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań (wyrównanej i niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego, przeszczepu wątroby), a także ryzyko zgonu związanego z chorobą bez komplikacji oraz ryzyka zgonu będącego konsekwencją poszczególnych komplikacji. Poniżej przedstawiono rozważane w analizie przejścia między stanami:

- WZW B → CC,
- WZW B → HCC,
- WZW B → zgon,
- CC → DC (w analizie założono, że DC może się rozwinąć wyłącznie u pacjentów z CC),
- CC → HCC,
- CC → zgon,
- DC → HCC,
- DC → LT (w analizie założono, że przeszczep można wykonać wyłącznie u pacjentów z DC),
- DC → zgon,
- HCC → zgon,
- LT → zgon,
- postLT → zgon.

W celu odnalezienia danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań oraz śmiertelności związanych z przewlekłym WZW B przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej. Dokładny opis przeszukania oraz selekcji badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.4).

Z uwagi na dużą dostępność danych przeszukanie ograniczono do badań wtórnych, na podstawie których zidentyfikowano badania zawierające dane dotyczące omawianych parametrów.

W wyniku przeszukania odnaleziono 29 badań, w których opisywano ryzyko wystąpienia wyrównanej bądź niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z przewlekłym WZW B, ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu wątroby bądź ryzyko zgonu spowodowanego przewlekłym WZW B bądź którąś z jego komplikacji.

Spośród odnalezionych badań do obliczeń w analizie wykorzystano dane z 14 badań. Podstawowym kryterium do włączenia wyników przedstawionych w publikacji do obliczeń była dostępność danych dotyczących populacji docelowej, a więc pacjentów z przewlekłym WZW B o statusie HBeAg(-). Jeśli do oceny któregoś z przejść odnaleziono zarówno badania dotyczące pacjentów HBeAg(-), jak i badania, w których nie rozróżniono statusu HBeAg lub uwzględniono pacjentów HBeAg(+), do analizy włączano badania z pacjentami HBeAg(-). Ponadto, ze względu na charakter modelu, w przypadku przejść ze stanu WZW B bez komplikacji do stanów CC, HCC lub zgon w obliczeniach uwzględniano tylko badania, w których dane były raportowane w zależności od poziomu HBV DNA: wykrywalnego i niewykrywalnego.

Dane w badaniach włączonych do szacowania prawdopodobieństw związanych z powikłaniami choroby oraz ze śmiertelnością przedstawione były jako liczba przypadków zaobserwowana podczas badania bądź prezentowane w formie krzywych przeżycia. W obliczeniach analizy w pierwszej kolejności wykorzystywano dane, w których raportowano liczbę przypadków zaobserwowanych podczas badania. Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia uzyskiwano przez podzielenie liczby przypadków wystąpienia zdarzenia w badaniu przez liczbę pacjento-kwartałów w badaniu. Liczbę pacjento-kwartałów uzyskiwano bezpośrednio z badania bądź obliczano na podstawie liczby pacjentów i średniego czasu obserwacji w badaniu. Jeśli brak było danych opisanych powyżej, do analizy wykorzystywano dane szcztane z krzywych przeżycia w ostatnim raportowanym punkcie obserwacji. Wartość taka oznacza skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w czasie równym okresowi obserwacji. W przypadku danych otrzymanych z krzywych przeżycia w celu wyznaczenia wartości kwartalnego prawdopodobieństwa skorzystano z poniższego przekształcenia:

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

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

Poniżej zestawiono odnalezione badania wraz z ich charakterystykami. Charakterystykę badań nieuwzględnionych w analizie przedstawiono w aneksie (Tabela 65).

Tabela 19.
Charakterystyka badań dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań oraz śmiertelności związanych z przewlekłym WZW B

Punkt końcowy	Badanie	Państwo	Liczebność próby	Dane w badaniu	Prawd. kwartalne
WZW B→CC	Iloeje 2006 [88]	Tajwan	3582	Częstość występowania CC w postaci liczby przypadków przypadających na 100 000 osobolat. Wartości przedstawiono z rozróżnieniem w zależności od poziomu HBV DNA (wykrywalne i niewykrywalne) oraz statusu HBeAg.	HBeAg(-) HBV DNA (-): 0,08% HBeAg(-) HBV DNA(+): 0,25%
WZW B→HCC	Chen 2006 [73]	Tajwan	3653 w tym CC: 69	W badaniu raportowano liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano HCC w trakcie trwania badania. Wartości przedstawiono w zależności od poziomu HBV DNA (wykrywalne i niewykrywalne). Zaprezentowane dane pozwoliły na wyodrębnienie pacjentów z WZW B bez kompl. kacji. Ponadto w badaniu raportowano wartości hazardu względnego wystąpienia HCC w zależności od statusu HBeAg.	HBeAg(-) HBV DNA (-) bez CC: 0,01% HBeAg(-) HBV DNA(+) bez CC: 0,06%
WZW B→zgon	Iloeje 2007 [89]	Tajwan	3653 w tym CC: 69	Liczba zgonów zaobserwowana w trakcie trwania badania w zależności od poziomu HBV DNA (wykrywalne i niewykrywalne). W badaniu rozróżniono powody wystąpienia zgonów, które podzielono na cztery kategorie: zgon z powodu HCC, zgon z powodu CC lub DC, pozostałe oraz wszystkie zgony. W omawianym punkcie końcowym uwzględniono zgony niezwiązane z CC, DC oraz HCC. Ponadto w badaniu raportowano wartości hazardu względnego wystąpienia zgonu w zależności od statusu HBeAg.	HBeAg(-) HBV DNA (-): 0,15% HBeAg(-) HBV DNA(+): 0,12%
	GUS [90]	Polska	x	Śmiertelność w populacji osób w wieku 46-58 lat. Wybrany przedział wiekowy spójny ze średnią wieku w badaniu Iloeje 2007. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	0,19%
CC→DC	Chen 2007 [91]	Tajwan	HBeAg(-): 65	Liczba przypadków DC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby.	HBeAg(-): 0,32%
	Fattovich 2002 [92]	27 państw członkowskich Unii Europejskiej oraz Izrael	HBeAg(-) HBV DNA (-): 55 HBeAg(-) HBV DNA(+): 24	Wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z CC z podziałem na HBeAg(+) oraz HBeAg(-) oraz na wykrywalny i niewykrywalny poziom HBV DNA.	HBeAg(-) HBV DNA (-): 0,49% HBeAg(-) HBV DNA(+): 0,39%
	Papatheodoridis 2001 [93]	Grecja	HBeAg(-): 125	Liczba przypadków DC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	1,37%

Punkt końcowy	Badanie	Państwo	Liczebność próby	Dane w badaniu	Prawd. kwartalne
CC→HCC	Chen 2007 [91]	Tajwan	HBeAg(-): 65	Liczba przypadków HCC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby.	0,54%
	Fattovich 2002 [92]	27 państw członkowskich Unii Europejskiej oraz Izrael	HBeAg(-) HBV DNA (-): 55 HBeAg(-) HBV DNA(+): 24	Wystąpienie raka wątrobowokomórkowego przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z CC z podziałem na HBeAg(+) oraz HBeAg(-) oraz na wykrywalny i niewykrywalny poziom HBV DNA.	HBeAg(-) HBV DNA (-): 0,53% HBeAg(-) HBV DNA(+): 0,65%
	Papatheodoridis 2001 [93]	Grecja	HBeAg(-): 125	Liczba przypadków HCC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	0,90%
CC→zgon	Iloeje 2007 [89]	Tajwan	69	Liczba zgonów zaobserwowana w trakcie trwania badania. W badaniu rozróżniono powody wystąpienia zgonów, które podzielono na cztery kategorie: zgon z powodu HCC, zgon z powodu CC lub DC, pozostałe oraz wszystkie zgony. W omawianym punkcie końcowym uwzględniono zgony związane z CC lub DC. Ponadto w badaniu raportowano wartości hazardu względnego wystąpienia zgonu w zależności od statusu HBeAg.	0,44%
	Tong 2006 [76]	Stany Zjednoczone	139	Liczba zgonów zaobserwowana w trakcie trwania badania. W badaniu rozróżniono powody wystąpienia zgonów, które podzielono na cztery kategorie: zgon z powodu HCC, zgon z powodu CC lub DC, pozostałe oraz wszystkie zgony. W omawianym punkcie końcowym uwzględniono zgony związane z CC lub DC. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	0,98%
DC→HCC	Papatheodoridis 2001 [93]	Grecja	HBeAg(-): 125	Liczba przypadków HCC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby.	0,90%
	Chan 2004 [94]	Chiny	22	Zachorowalność HCC w postaci liczby przypadków przypadających na 100 000 osobolat. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	2,65%
	Chen 2007 [91]	Tajwan	HBeAg(-): 65	Liczba przypadków HCC zaobserwowana podczas badania u pacjentów ze zdiagnozowaną wyrównaną marskością wątroby. Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	0,54%
	Fattovich 2002 [92]	27 państw członkowskich Unii Europejskiej oraz Izrael	HBeAg(-) HBV DNA (-): 55 HBeAg(-) HBV DNA(+): 24	Wystąpienie raka wątrobowokomórkowego przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z CC z podziałem na HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	HBeAg(-) HBV DNA (-): 0,53% HBeAg(-) HBV DNA(+): 0,65%

Punkt końcowy	Badanie	Państwo	Liczebność próby	Dane w badaniu	Prawd. kwartalne
DC→LT	Dakin 2010 [95]	Wielka Brytania	x	Rozpowszechnienie WZW B oraz DC.	WZW B: 0,30% DC: 1,40%
	GUS [90]	Polska	x	Liczba ludności Polski powyżej 18. roku życia.	x
	Poltransplant [96]	Polska	x	Liczba przeprowadzonych w Polsce przeszczepów wątroby (w 2012 roku). Ponadto wykorzystano raportowane dla wcześniejszych lat wskazania do przeszczepu wątroby.	x
DC→zgon	De Jongh 1992 [97]	Holandia	HBeAg(-): 10	Wystąpienie HCC przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z DC z podziałem na HBeAg(+) oraz HBeAg(-).	6,17%
	Hui 2002 [98]	Chiny, Stany Zjednoczone	96	Wystąpienie HCC przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z DC bez podziału na HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	2,88%
	Ma 2008 [99]	Chiny	HBeAg(-): 123	Wystąpienie HCC przedstawiono w formie krzywych przeżycia dla pacjentów z WZW B z DC z HBeAg(-).	5,39%
HCC→zgon	Chan 2012 [100]	Chiny	119	Liczba zgonów wśród pacjentów ze zdiagnozowanym HCC przedstawiona w formie krzywych przeżycia.	4,32%
LT→zgon	Krawczyk 2012 [101]	Polska	944 pacjentów (1000 transplantacji)	Dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu okołoperacyjnego przy LT. Wartości zaprezentowano z podziałem na prawdopodobieństwo zgonu w trakcie operacji oraz w 30 dni po przeszczepie.	6,60%
postLT→zgon	ELTR [102]	25 państw europejskich, 145 ośrodków	19574	Dane w formie krzywych przeżycia po przeszczepie wątroby, dla których wskazaniem była marskość wątroby wywołana przewlekłym WZW (niezależnie od typu).	1,14%
	Poltransplant [96]	Polska	2422	Liczba biorców przeszczepów wątroby oraz liczba biorców, którzy przeżyli transplantację w zależności od czasu po przeszczepie (3miesiące-10 lat). Dane wykorzystane w analizie wrażliwości	0,82%

GUS – Główny Urząd Statystyczny
ELTR - Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby

Głównym powikłaniem WZW B jest wyrównana marskość wątroby. Oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wyrównanej marskości wątroby oparto na wynikach raportowanych w badaniu Iloeje 2006. W analizie podstawowej przyjęto wartości uzyskane w wyniku przeprowadzonych obliczeń wykorzystujących raportowane w badaniu ryzyko względne wystąpienia CC w zależności od statusu HBeAg. W analizie wrażliwości rozważono kwartalne prawdopodobieństwo bez uwzględnienia powyższego ryzyka względnego.

W modelu założono, że niewyrównana marskość wątroby (DC) wystąpić może jedynie u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano CC. Do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu CC do stanu DC uśredniono wyniki z dwóch odnalezionych badań, w których analizowano omawiany parametr. W analizie wrażliwości przyjęto wartości raportowane w badaniu Papatheodoridis 2001 (przyczyny nieuwzględnienia tego badania w analizie podstawowej przedstawiono w kolejnym akapicie).

Prawdopodobieństwa wystąpienia HCC szacowano w zależności od tego, w jakim stanie znajdował się wcześniej pacjent. W analizie rozważono możliwość rozwoju HCC u pacjentów z WZW B bez komplikacji oraz u pacjentów z CC i DC. Dla oszacowania prawdopodobieństwa przejścia WZW B→HCC wykorzystano wyniki jednego odnalezionego badania dotyczące tego parametru (Chen 2006 [73]). Podobnie, jak w przypadku przejścia WZW B→CC, w analizie podstawowej przyjęto wartości uzyskane w wyniku przeprowadzonych obliczeń wykorzystujących raportowane w badaniu ryzyko względne wystąpienia HCC w zależności od statusu HBeAg. W analizie wrażliwości rozważono kwartalne prawdopodobieństwo bez uwzględnienia powyższego ryzyka względnego.

W przypadku szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z CC uśredniono wyniki dwóch odnalezionych badań (Chen 2007 [91] oraz Fattovich 2002 [92]). Dodatkowo analizowano wyniki badania Papatheodoridis 2001 [93], w którym badaną populacją byli pacjenci z CC o statusie HBeAg(-) oraz raportowano liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano DC oraz HCC. Zauważyć można, że wartości uzyskane z badania Papatheodoridis 2001 są wyższe od wartości raportowanych w innych badaniach dotyczących omawianych parametrów. Wynikać może to z faktu, że w badaniu Papatheodoridis 2001 nie określono fazy rozwoju CC. Wydaje się, że wystąpienie DC oraz HCC u pacjentów z CC w późniejszym stadium jest bardziej prawdopodobne, niż wystąpienie DC oraz HCC u pacjentów z początkową CC. W związku z powyższymi wynikami badania Papatheodoridis 2001 nie uwzględniono w analizie podstawowej dla punktów końcowych CC→DC oraz CC→HCC. Wyniki te zastosowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości. Niemniej jednak wyniki badania Papatheodoridis 2001 wykorzystano w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z DC (nie odnaleziono żadnego badania, w którym omawiano by takie prawdopodobieństwo u pacjentów z DC). Powyższe założenie pociąga za sobą pewne ograniczenia – oszacowana wartość może być zaniżona w porównaniu od rzeczywistego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z DC. W związku z tym, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem maksymalnej wartości omawianego parametru raportowanego w odnalezionych

badaniach przy założeniu, że prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC jest takie samo, jak u pacjentów z CC.

Przyjęta w niniejszej analizie metodyka zakłada oddzielne rozważanie zdarzeń, w których wynikiem jest zgon spowodowany przewlekłym WZW B bez powikłań oraz będący konsekwencją poszczególnych komplikacji. W przypadku szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu wśród pacjentów z przewlekłym WZW B bez komplikacji wykorzystano wyniki badania Iloeje 2007. W badaniu tym analizowano przeżywalność w okresie 14 lat od zdiagnozowania chorych na WZW B. Do obliczeń analizy wykorzystano liczbę zgonów niezwiązaną z CC, DC oraz HCC. 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.

W przypadku szacowania prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z CC odrzucono badania, w których badaną populacją byli pacjenci z CC, ale nie było możliwe wykluczenie zgonów spowodowanych przez HCC. Ostatecznie omawiane prawdopodobieństwo oszacowano na podstawie badania Iloeje 2007, przy czym w analizie podstawowej wykorzystano raportowane w badaniu dane dotyczące hazardu względnego wystąpienia zgonu w zależności od statusu HBeAg. W analizie wrażliwości wykorzystano wyniki badania Iloeje 2007 bez uwzględnienia hazardu względnego oraz wyniki badania Tong 2006.

Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z DC otrzymano poprzez uśrednienie wyników z badań Ma 2008 oraz De Jongh 1992. W analizie wrażliwości rozważono również wariant minimalny omawianego parametru.

Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z HCC wykorzystano jedyne odnalezione badanie związane z tym parametrem (Chan 2012). Badanie Chan 2012 przeprowadzono w celu oceny wpływu terapii antywirusowej na przeżycie pacjentów z przewlekłym WZW B, u których zdiagnozowano HCC. Wszyscy pacjenci przypisani zostali do jednej z dwóch grup: pacjenci, którzy poddani byli terapii antywirusowej (interferon lub analog) przed zdiagnozowaniem HCC, a następnie kontynuowali terapię po diagnozie (29 pacjentów) lub pacjenci, którzy nie otrzymali terapii antywirusowej przed zdiagnozowaniem HCC, natomiast po diagnozie mogli ją stosować (119 pacjentów). Z uwagi na fakt, iż w modelu pacjenci, u których zdiagnozowany został rak wątrobowokomórkowy, leczeni są lekami antywirusowymi nieprzerwanie, kwartalne prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono na podstawie danych dotyczących pacjentów, u których stosowano terapię antywirusową.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu związanego z przeszczepem wątroby oszacowano na podstawie danych z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR) [102]. Wiarygodność dostępnych danych polskich (Poltransplant [96]) budzi wątpliwość – niezgodności w liczbie osób

obserwowanych (liczba osób obserwowanych przez rok jest większa od liczby osób, które przeżyły 3 miesiące). Ponadto zaprezentowane przez Poltransplant dane dotyczą wszystkich LT niezależnie od wskazania do przeszczepu, podczas gdy dane ELTR dotyczą pacjentów, dla których wskazaniem była marskość wątroby wywołana WZW. Niemniej jednak, ze względu na fakt, że dane prezentowane przez ELTR 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.

Dla każdego parametru wyznaczono maksymalnie trzy możliwe wartości (podstawową i wykorzystaną w ramach analizy wrażliwości). W obliczeniach niniejszej analizy rozważono wspólny wariant analizy wrażliwości dla wszystkich parametrów dotyczących powikłań: wariant minimalny oraz wariant maksymalny. Ponadto rozważono także wspólny wariant analizy wrażliwości dla wszystkich parametrów dotyczących śmiertelności: wariant minimalny oraz wariant maksymalny. Do analizy podstawowej wybrano wartości zgodne w powyższym opisie. Dodatkowo na podstawie powyższych badań przypisano odpowiednie wartości parametrów do wariantu minimalnego oraz maksymalnego. Ponadto w przypadku, gdy dla danego parametru nie rozważono analizy wrażliwości wariantowi minimalnemu i maksymalnemu przypisywano wartość z analizy podstawowej. W poniższych tabelach (Tabela 20 oraz Tabela 21) zestawiono wartości wykorzystane w obliczeniach analizy dotyczące prawdopodobieństw przejść między kolejnymi stanami zdrowia uwzględnionymi w analizie.

Tabela 20.
Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta – parametry dotyczące powikłań

Stan początkowy	Stan końcowy	Prawd. kwartalne (scenariusz podstawowy)	Prawd. kwartalne – wariant minimalny (scenariusz 6a)	Prawd. kwartalne – wariant minimalny (scenariusz 6b)
HBV DNA < 300 kopii/mL	CC	0,08%	0,08%	0,08%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	CC	0,25%	0,25%	0,28%
HBV DNA < 300 kopii/mL	HCC	0,01%	0,01%	0,02%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	HCC	0,06%	0,06%	0,10%
CC	DC	0,40%	0,40%	1,37%
	HCC	0,56%	0,56%	0,90%
DC	HCC	0,90%	0,56%	2,65%
	LT	0,07%	0,07%	0,07%

Tabela 21.
Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta

Stan początkowy	Stan końcowy	Prawd. kwartalne (scenariusz podstawowy)	Prawd. kwartalne – wariant minimalny (scenariusz 7a)	Prawd. kwartalne – wariant minimalny (scenariusz 7b)
HBV DNA < 300 kopii/mL	zgon	0,15%	0,15%	0,19%
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	zgon	0,12%	0,12%	0,19%
CC	zgon	0,44%	0,16%	0,98%
DC	zgon	5,45%	2,88%	5,45%
HCC	zgon	4,32%	4,32%	4,32%
LT	zgon	6,60%	6,60%	6,60%
PostLT	zgon	1,14%	0,82%	1,14%

3.10. Użyteczności stanów zdrowia

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW B (tj. WZW B bez powikłań, wyrównana i niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, stan po przeszczepie wątroby) przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Zastosowaną strategię oraz charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie (rozdz.14.2).

W wyniku przeszukania zidentyfikowano sześć badań, w których raportowane są użyteczności dotyczące analizowanych stanów zdrowia (Hulstaert 2013 [103], Kim 2012 [104], Levy 2008 [105], Ong 2008 [106], Ratcliffe 2002 [107], Woo 2012 [108]). Z uwagi na fakt, iż jedynie dwa badania (Levy 2008 oraz Woo 2012) raportowały użyteczności we wszystkich analizowanych stanach zdrowia, obliczenia analizy oparto finalnie na wynikach pochodzących z tych dwóch badań. Niemniej jednak, pozostałe badania posłużyły do weryfikacji wyników i ostatecznego wyboru badania do analizy podstawowej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki odnalezionych badań.

Tabela 22.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Metoda pomiaru	Liczba pacjentów z WZW B	Charakterystyka pacjentów	Uwagi
Hulstaert 2013 [103]	EQ-5D	527	153 pacjentów nie było nosicielami WZW B, 205 miało WZW B bez komplikacji, 69 pacjentów z CC, 60 pacjentów po LT.	Badanie przeprowadzone w Belgii
Kim 2012 [104]	EQ-5D	2865	W badaniu oceniano zmianę jakości życia spowodowaną stosowaniem terapii antywirusowej. W związku z tym uzyskano jedynie wyniki łączne dla pacjentów z WZW B przed rozpoczęciem terapii i po 24 tygodniach terapii bez podziału na poszczególne stany zdrowia.	

Badanie	Metoda pomiaru	Liczba pacjentów z WZW B	Charakterystyka pacjentów	Uwagi
Levy 2008 [105]	SG	534	pacjenci pochodzili z 6 państw: Stanów Zjednoczonych, Kanady, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Hongkongu oraz Chin	do badania włączono 600 osobową reprezentatywną grupę populacji ogólnej
Ong 2008 [106]	SF-36, EQ-5D	432	66 pacjentów z CC, 24 pacjentów z DC, 22 pacjentów z HCC, 22 pacjentów po LT	wyniki zaprezentowane w formie median
Ratcliffe 2002 [107]	SF-36, EQ-5D	455	pacjenci przed i po LT	x
Woo 2012 [108]	EQ-5D, SG	433	79 pacjentów z CC, 7 pacjentów z DC, 23 pacjentów z HCC, 30 pacjentów po LT	x

EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia
SF-6D – kwestionariusz oceny jakości życia
SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*)

W publikacji Levy 2008 [105] 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 badaniach Levy 2008 oraz Woo 2012 użyteczności stanów zdrowia oszacowane zostały za pomocą metody loterii (SG), podczas gdy w analizach Hulstaert 2013, Kim 2012, Ong 2008 i Ratcliffe 2002 oraz w badaniu Woo 2012 wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Zestawienie wyników ze zidentyfikowanych publikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 23.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - wartości średnie

Parametr	Woo 2012 - c chorzy	Woo 2012 - chorzy	Levy 2008 - z drowi	Levy 2008 - c chorzy	Hulstaert 2013	Kim 2012	Ong 2008b	Ratcliffe 2002
Metoda pomiaru	SG	EQ-5D	SG	SG	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D
Przewlekłe WZW B	0,89	0,92	0,77	0,68	0,82	0,94 ^a	1,00	x
CC	0,87	0,88	0,80	0,69	0,78	x	1,00	x
DC	0,82	0,73	0,35	0,35	x	x	0,85	x
HCC	0,84	0,81	0,41	0,38	x	x	0,83	x
Po LT - pierwszy rok			0,65	0,57	x	x		x
Po LT - kolejne lata	0,86	0,84	0,76	0,67	0,82	x	0,85	0,57 ^d
Obecny stan zdrowia	x	x	0,87	0,70	x	x	x	0,53 ^c

a) użyteczność po 24 tygodniach terapii AN
b) wartości podane w formie median
c) obecny stan zdrowia to pacjenci przed LT
d) 3 miesiące po LT

Wartości użyteczności raportowane w Woo 2012 oraz Levy 2008 różnią się znacząco – we wszystkich analizowanych stanach zdrowia wyniki badania Woo 2012 są znacznie wyższe niż wyniki badania Levy 2008. Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki obu badań są spójne pod względem preferencji kardynalnych. Ponadto w obrębie jednego badania wyniki uzyskane różnymi metodami (SG oraz EQ-5D w badaniu Woo 2012 i SG na dwóch grupach pacjentów – chorych i zdrowych – w badaniu Levy 2008) są zbieżne.

W celu wyboru danych do analizy podstawowej porównano wyniki powyższych badań z dostępnymi wynikami z Hulstaert 2013, Kim 2012, Ong 2008 oraz Ratcliffe 2002. Wyniki badania Levy 2008 zbieżne są z wynikami badania Ratcliffe 2002, natomiast wyniki badania Woo 2012 zbliżone są do wyników badania Kim 2012. Raportowane wartości median użyteczności w badaniu Ong 2008 zbliżone są do wyników badania Woo 2012. W przypadku analizy Hulstaert 2013 zaprezentowane wyniki zbieżne są z wynikami badania Levy 2008 uzyskanymi w populacji zdrowych pacjentów oceniających hipotetyczne stany zdrowia.

W świetle dokonanych porównań, oba badania wydają się równie wiarygodne i nie sposób wskazać na jedno, które lepiej odzwierciedlałoby wyniki możliwe do uzyskania w populacji pacjentów z rozważanymi stanami zdrowia. Niemniej jednak, wyniki badania Woo 2012 wydają się stosunkowo wysokie, zwłaszcza w stanach zdrowia powszechnie uważanych za ciężkie, takie jak rak wątrobowokomórkowy. Raportowana w badaniu Woo 2012 użyteczność stanu HCC wynosi 0,81, podczas gdy norma użyteczności populacji ogólnej w Polsce wynosi 0,91 (Golicki 2010 [109]). Z tego względu w analizie podstawowej niniejszej analizy zdecydowano się wykorzystać dane z badania Levy 2008, zaś w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjąć wyniki z badania Woo 2012. Zgodnie z wytycznymi AOTM [21] pomiar preferencji należy przeprowadzić w populacji ogólnej, a zatem w analizie wykorzystano wyniki z badania Levy 2008 dotyczące pacjentów zdrowych oceniających hipotetyczne stany zdrowia. W probabilistycznej analizie wrażliwości dla użyteczności stanów zdrowia zastosowano rozkład beta z parametrami wyznaczonymi na podstawie wyników badania Levy 2008. Rozkład ten dobrze aproksymuje modelowaną zmienną dla użyteczności stanów zdrowia w przypadku, gdy wartości użyteczności są odległe od 0 [23].

Użyteczność dla pacjentów w stanie remisji oszacowano wykorzystując dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia osób z populacji ogólnej. Wartość tę uzyskano na podstawie wyników badania Golicki 2010 [109]. Z uwagi na fakt, iż wartość ta jest niższa od wartości dla stanu przewlekłego WZW B bez powikłań raportowanej w badaniu Woo 2012, w analizie wrażliwości założono, że użyteczność stanu w remisji odpowiada stanowi pełnego zdrowia, a zatem wynosi 1.

Do wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie przedziałów ufności skorzystano z założenia, że użyteczności stanów zdrowia przyjmują rozkład normalny - przy takim założeniu wyznaczone były przedziały ufności w badaniu źródłowym. Dane dotyczące błędu standardowego przyjmowanego w probabilistycznej analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 14.6.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zdrowia zastosowane w obliczeniach analizy.

Tabela 24.
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
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]	
Remisja	0,91 [0,90–0,92]	1,00
Brak leczenia	0,77 [0,76–0,79]	0,92









3.11. Koszty

3.11.1. Koszty leków

Aktualne ceny leków uwzględnionych w analizie uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku [3]. W analizie założono, że ceny leków nie ulegają zmianie w na przestrzeni lat uwzględnionych w analizie. Obecne ceny zawierają 6% marżę hurtową obowiązującą do końca 2013 roku. Od początku 2014 roku marża hurtowa wynosić będzie 5%. W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem aktualnie obowiązującej marży, w analizie wrażliwości natomiast zastosowano ceny leków przeliczone zgodnie z marżą obowiązującą od 2014 roku.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące kosztów uwzględnionych w analizie leków.

Tabela 25.
Ceny leków stosowanych w analizie

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa i opakowanie	Liczba dawek w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit	Poziom odpłatności
							
Adefoviri dipivoxilum	5909990009596	Hepsera, tabl., 10 mg	30	1 680,00 zł	1 923,26 zł	1 923,26 zł	bezpłatne
Entecavirum	5909990619177	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30	1 550,00 zł	1 774,44 zł	887,22 zł	bezpłatne
Entekavirum	5909990619191	Baraclude, tabl., 1 mg	30	1 550,00 zł	1 774,44 zł	1 774,44 zł	bezpłatne

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa i opakowanie	Liczba dawek w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit	Poziom odpłatności
Lamivudinum	5909990479610	ZEFFIX, tabl. powl., 100 mg	28	208,98 zł	239,24 zł	239,24 zł	bezpłatne

Zgodnie z obowiązującymi zasadami finansowania AN określonymi w wykazie leków refundowanych [3] obecnie dla każdego z analizowanych substancji czynnych dostępna jest osobna grupa limitowa (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). 23 kwietnia 2013 roku opublikowano stanowisko Rady Przejrzystości AOTM [15], w której zalecono włączenie ETV i TDF do jednej grupy limitowej, gdzie podstawą limitu będzie TDF. Jednocześnie tego samego dnia opublikowano pozytywną rekomendację Prezesa AOTM dotyczącą finansowania ETV w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-) w ramach odrębnej grupy limitowej [16]. Biorąc pod uwagę aktualny stan oraz treści przytoczonych dokumentów w analizie założono, że dla każdego z leków AN dostępna jest osobna grupa limitowa.

Podstawa limitu w danej grupie limitowej jest w przypadku programów lekowych wyznaczana na podstawie najwyższej spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa [110]. W grupach limitowych dla TDF, ADV i LAM umieszczono po jednym opakowaniu dla każdej substancji czynnej, dlatego w świetle przytoczonych zapisów określających sposób wyznaczenia podstawy limitu w grupie limitowej, każde z opakowań dostępne w danej grupie limitowej stanowi podstawę limitu dla tej grupy, a leki wydawane są bezpłatnie.

W ramach grupy limitowej dla ETV aktualnie dostępne są dwa opakowania zawierające tę substancję czynną w dawkach: 0,5 mg oraz 1 mg. Limit finansowania wyznaczony został na podstawie wyceny dawki 1 mg. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B [3] ETV w dawce 0,5 mg wskazany jest u pacjentów nieleczonych wcześniej AN, zaś w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów leczonych uprzednio AN. Wskazania rejestracyjne dla ETV [17] precyzują dodatkowo, że dawka 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. W związku z powyższym dawki 1 mg i 0,5 mg ETV stosowane są jako dawki dobowe w różnych populacjach pacjentów, a zatem nie powinny posiadać tego samego limitu finansowania. Jednocześnie zróżnicowanie kosztu dawki dobowej leku w zależności od stadium choroby nie wydaje się być uzasadnione. Ponadto, zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia lek stosowany w ramach programu lekowego powinien być wydawany bezpłatnie przy zerowej odpłatności pacjentów. W związku z powyższym terapia ETV w dawce 0,5 mg jest związane z koniecznością pokrycia różnicy w cenie hurtowej brutto i limitu finansowania przez świadczeniodawcę. Z danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży AN w Polsce [111] wynika, że entekawir w dawce 0,5 mg jest sprzedawany w niewielkiej liczbie opakowań – może być to spowodowane opisanym powyżej problemem limitowania.

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

Poniżej przedstawiono koszty poszczególnych opakowań AN uwzględnione w analizie.

Tabela 26.
Koszty leków AN uwzględnione w analizie

Nazwa	Liczba dawek dobowych w opakowaniu	Marża hurtowa 6% - Analiza podstawowa		Marża hurtowa 5% - Scenariusz 3	
		Koszt płatnika [zł]	Koszt pacjenta [zł]	Koszt płatnika [zł]	Koszt pacjenta [zł]
█	█	█	█	█	█
ADV	30	1923,26	0,00	1 905,12	0,00
ETV	30	1774,44	0,00	1 757,70	0,00
LAM	28	239,24	0,00	236,98	0,00

Na potrzeby analizy, z uwagi na przyjętą długość cyklu modelu, wyznaczono średni kwartalny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych AN. Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie zapisów projektu dostarczonego przez Zamawiającego i obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. Przyjęte dawki dobowe dla poszczególnych substancji czynnych są zgodne z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego [12, 17–19]. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Kwartalny koszt terapii AN przyjęty w analizie

Substancja	Kwartalny koszt terapii [zł]	
	Analiza podstawowa – marża hurtowa 6%	Scenariusz 3– marża hurtowa 5%
█	█	█
ADV	5 849,92	5 794,74
EDV	5 397,26	5 346,34
LAM	779,67	772,30

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV (PGE HBV) [30] w przypadku niepowodzenia I linii leczenia AN są różne w zależności od zastosowanego leku. Po niepowodzeniu terapii I linii AN z zastosowaniem ADV, LAM lub TDF zalecane jest podjęcie terapii ETV, zaś po niepowodzeniu terapii ADV (w przypadku lekooporności pierwotnej) lub ETV zalecane jest zastosowanie TDF. Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności i kosztów analizowanych interwencji stosowanych w pierwszej linii leczenia antywirusowego. Zróżnicowanie leczenia drugiej linii ze względu na

interwencję pierwszoliniowej terapii przeciwwirusowej jest nieuzasadnione z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na wiarygodne określenie efektywności stosowania AN w odpowiedniej kolejności. W odnalezionych badaniach dotyczących stosowania AN w drugiej i w trzeciej linii leczenia dostępne były wyłącznie dane dotyczące pacjentów z wcześniejszą lekoopornością na LAM. W związku z powyższym w analizie dopuszczono w II linii leczenia AN możliwość podjęcia monoterapii z zastosowaniem jednego z AN finansowanych w Polsce ze środków publicznych. W obliczeniach koszty terapii II linii AN wyznaczono przez uśrednienie kosztów terapii TDF, ETV i ADV.

W obliczeniach dla II linii AN nie uwzględniono kosztów LAM. Założenie to zostało podyktowane zmianami zasad leczenia przewlekłego WZW B w Polsce, jakie miały miejsce w ostatnich latach w przypadku pacjentów z HBeAg(+). Po dopuszczeniu w tej populacji pacjentów możliwości stosowania w I linii leczenia AN ETV, ADV i TDF, stosowanie LAM w tej grupie zostało całkowicie wykluczone [3]. W związku z tym założono, że również w przypadku dopuszczenia stosowania AN innych niż LAM w I linii leczenia w populacji docelowej analizy, stosowanie LAM w monoterapii nie będzie dopuszczone w programie lekowym. W analizie założono tym samym, że LAM będzie stosowana jedynie w przypadku terapii skojarzonej dwoma AN, a zatem w III linii leczenia AN.

W przypadku naliczania kosztów w trzeciej linii leczenia uśredniono ceny wszystkich możliwych terapii skojarzonych, a więc: LAM + ADV, LAM + TDF, ETV + ADV oraz ETV + TDF.

Uwzględnione w analizie kwartalne koszty terapii w II i III linii leczenia AN przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Kwartalny koszt kolejnych linii terapii AN przyjęty w analizie

Linia leczenia	Uwzględnione terapie	Kwartalny koszt terapii [zł]	
		Analiza podstawowa – marża hurtowa 6%	Scenariusz 3– marża hurtowa 5%
II linia leczenia AN	ETV, ADV i TDF	██████	██████
III linia leczenia AN	TDF + ETV, TDF + LAM, ADV + LAM lub ADV + ETV	██████	██████

3.11.2. Koszty monitorowania

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami przeciwwirusowymi uzyskano na podstawie zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 roku zmieniającego 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. [112] Należy podkreślić, że koszty związane z monitorowaniem są niezależne od rodzaju stosowanego analogu nukleotydu lub

nukleozydu (za wyjątkiem lamiwudyny) oraz od linii leczenia. Poniżej (Tabela 29) przedstawiono aktualną wycenę monitorowania terapii.

Tabela 29.
Kwartalne koszty monitorowania terapii AN

Kod	Nazwa	Liczba punktów	Wycena punktu [zł]	Kwartalny koszt terapii [zł]
5.08.08.0000001	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lamiwudyną	48	52	624
5.08.08.0000004	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B adefovirem lub entecavirem lub tenofovirem	45	52	585

W ramach analizy wyznaczono koszt monitorowania II i III linii leczenia AN. Koszt monitorowania pacjentów w II linii leczenia AN wyznaczono jako średni miesięczny koszt monitorowania terapii ETV, ADV i TDF w I linii leczenia AN. Podobnie miesięczny koszt monitorowania pacjentów w III linii leczenia AN wyznaczono jako średni miesięczny koszt monitorowania terapii skojarzonej analogu nukleozydowego i nukleotydowego, tj. TDF + ETV, TDF + LAM, ADV + LAM lub ADV + ETV. W analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii skojarzonej dwoma lekami jest równy wyższemu z kosztów monitorowania monoterapii z zastosowaniem tych leków w I linii leczenia AN.

Tabela 30.
Kwartalne koszty monitorowania II i III linii terapii AN

Linia leczenia	Kwartalny koszt terapii [zł]
II linia leczenia AN	585,0
III linia leczenia AN	604,5

W analizie określono dodatkowo koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów, którzy nie są leczeni w programie z powodu uzyskania remisji choroby lub z powodu wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych.

Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów, u których wyczerpane zostały wszystkie opcje terapeutyczne, rozliczane są w ramach rocznej stawki kapitałowej lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (wynoszącej 96 zł rocznie), zgodnie z wykazem świadczeń gwarantowanych lekarza podstawowej opieki zdrowotnej [113]. 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 [114]. Wszystkie 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 31.
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

3.11.3. Koszty leczenia powikłań

W celu identyfikacji danych kosztowych dotyczących powikłań WZW B przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. 14.4). Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów internetowych oraz przejrzano analizy ekonomiczne, znalezione w ramach przeszukania zastosowanego w niniejszej analizie.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwie publikacje: Orlewska 2003 [115] oraz Kaczor 2012 [116], w których raportowano koszty związane z leczeniem powikłań WZW C. Ze względu na fakt, iż powikłania uwzględnione w odnalezionych publikacjach pokrywają się z rozważanymi w niniejszej analizie zdecydowano się na uwzględnienie w obliczeniach danych z badań Orlewska 2003 i Kaczor 2012.

W Tabeli 32 zestawiono wartości raportowane w odnalezionych źródłach danych. W celu porównania poszczególnych kosztów wartości z badania Orlewska 2003 zaktualizowano z zastosowaniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia [117] do poziomu z 2012 roku (aktualnie nie są dostępne pełne dane za 2013 rok).

Tabela 32.
Roczne koszty leczenia powikłań

Stan zdrowia	Kaczor 2012 [zł]	Orlewska 2003 ^a [zł]
CC	2 018 zł – 4 995	2 256
DC	14 860	44 932
HCC	38 927	46 466
LT	200 000	236 105
Po LT – pierwszy rok	30 626	
Po LT – kolejne lata	19 973	39 508

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

W obliczeniach analizy wykorzystano uśrednione wartości raportowane w obu odnalezionych badaniach. Przy wyznaczaniu średniego kosztu leczenia CC, z uwagi na zakres kosztowy podany w publikacji Kaczor 2012, w pierwszym kroku uśredniono wartości z tej publikacji i tak uzyskaną

wartość skumulowano z wartością z badania Orlewska 2003. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 33.
Koszty leczenia powikłań - wartości uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Koszty leczenia powikłań [zł]	
	Koszty roczne	Koszty kwartalne
CC	2 881,25	720,31
DC	29 896,00	7 474,00
HCC	42 696,50	10 674,13
Po LT - pierwszy rok ^a	33 365,50	200 000,00
Po LT - kolejne lata	29 740,50	8 341,38

a) uwzględnia również koszty LT

3.11.4. Pozostałe koszty

Koszty kwalifikacji

Zgodnie z zapisami programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B [3] przy kwalifikacji pacjenta do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów wykonywane są odpowiednie testy diagnostyczne. Rodzaj wykonywanych testów w ramach kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów/nukleotydydów nie jest zależny od stosowanego leku. W związku z tym w analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do terapii ze względu na brak różnicowania tej kategorii kosztowej. Brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów nie ma wpływu na rezultaty uzyskane w obliczeniach analizy.

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.

Koszty hospitalizacji

W badaniach obserwacyjnych dotyczących leczenia przewlekłego WZW B nie odnaleziono danych dotyczących zużycia zasobów dotyczących hospitalizacji. W celu identyfikacji danych dotyczących liczby hospitalizacji przypadających na pacjenta w programie leczenia przewlekłego WZW B posłużył się danymi sprawozdawczości NFZ. Dane te nie umożliwiają wyodrębnienia liczby hospitalizacji w zależności od stosowanej interwencji. Z tego względu w analizie zrezygnowano z naliczania kosztów hospitalizacji.

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Metodyka

W ramach analizy zaimplementowano model Markowa z pamięcią przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo. Modelowanie przebiega w dożywotnym horyzoncie czasowy. Koszty naliczane są 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.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z oznaczeniem HBeAg(-), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN. Definicja ta została przyjęta na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego [4].

Przytoczony dokument jest w zdecydowanej większości zapisów zgodny z obowiązującym programem lekowym. [REDACTED]

[REDACTED] [16]. Zgodnie ze ścieżką terapeutyczną, wskazaną w obu wymienionych dokumentach, populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z HBeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonami, tj. I linii leczenia przeciwwirusowego w ramach programu. Aktualnie tej grupie pacjentów podejmowana jest terapia LAM.

Postępowanie z pacjentami w modelu przebiega zgodnie ze schematem opracowanym na podstawie zapisów projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” otrzymanego od Zamawiającego.

Pacjenci rozpoczynają leczenie od jednego z analogów nukleozydów/nukleotydów stosowanego w pierwszej linii AN. Terapia jest kontynuowana w zależności od uzyskanej odpowiedzi lub lekooporności na stosowane leczenie.

Z uwagi na przyjętą długość cyklu modelu odpowiedź sprawdzana jest co 3 miesiące. W zależności od uzyskanej odpowiedzi wyznaczone są w kolejnych cyklach modelu prawdopodobieństwa występowania poszczególnych zdarzeń oraz przypisywana jakość życia pacjentów. Wpływ na ścieżkę terapeutyczną pacjenta mają tylko wyniki uzyskane w zakresie odpowiedzi po 12 i 48 tygodniach oraz w kolejnych półrocznych okresach leczenia danym lekiem (zgodnie z zapisami programu lekowego). Co pół roku u pacjentów z wykrywalnym HBV DNA sprawdzane jest wystąpienie lekooporności i w przypadku jej wystąpienia leczenie jest przerywane. 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. Ze względu na niepełne dane odnośnie spadku HBV DNA o przynajmniej $1 \log_{10}$, odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu terapii modelowano na podstawie danych dotyczących wystąpienia lekooporności.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii (wykrywalne HBV DNA) leczenie jest zmieniane na kolejną linię terapii AN.

[REDAKTOWANE] Jednocześnie, zgodnie z zapisami obu przytoczonych powyżej dokumentów, po 24 tygodniach terapii wykonywane są badania pod kątem poziomu HBV DNA oraz występowania lekooporności na stosowane leczenie. W związku z powyższym, pomimo braku przerywania leczenia przy wykrywalnym HBV DNA po 24 tygodniach terapii w projekcie programu lekowego, nieuzasadniona wydaje się kontynuacja stosowania tego samego AN w przypadku stwierdzenia występowania lekooporności. Zatem w analizie przyjęto następujące postępowanie w 24. tygodniu leczenia:

- przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym wyłącznie w przypadku stwierdzenia lekooporności na stosowane leczenie – zgodnie z projektem programu lekowego otrzymanym od Zamawiającego i rekomendacją Prezesa AOTM dla ETV (scenariusz 0),
- przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA – zgodnie z obowiązującym programem lekowym (scenariusz 1).

W analizie rozważano różne schematy postępowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w 48. tygodniu terapii oraz w kolejnych 6 miesięcznych okresach leczenia:

- 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 2a),
- przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 2b).

W przypadku uzyskania u pacjenta odpowiedzi na leczenie (zanik HBV DNA) terapia jest kontynuowana. Leczenie zostaje zakończone u osób leczonych dłużej niż rok, u których nastąpiła

remisja choroby rozumiana jako stwierdzenie w dwóch kolejnych oznaczeniach niewykrywalnego poziomu wirerii HBV DNA. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby pacjent wraca w modelu do terapii lekiem, którego stosowanie wywołało remisję.

W drugiej linii leczenia w modelu stosowana jest monoterapia AN, zaś w trzeciej linii założono stosowanie terapii skojarzonej dwoma AN w kombinacjach możliwych do zastosowania zgodnie z projektem programu lekowego. W przypadku niepowodzenia ostatniej linii leczenia, przy jednoczesnym braku wystąpienia któregoś z rozważanych powikłań choroby, następuje przerwanie stosowania u pacjenta terapii przeciwwirusowej.

W każdym cyklu modelu możliwe jest występowanie następujących powikłań choroby:

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

U pacjentów ze współistniejącymi powikłaniami choroby terapia przeciwwirusowa kontynuowana jest dożywotnio (ostatnia linia leczenia terapią skojarzoną jest stosowana dożywotnio). Pacjent, u którego przerwano leczenie z powodu uzyskania remisji, może doznać nawrotu choroby. W każdym cyklu modelu może nastąpić zgon pacjenta.

Dane źródłowe

- Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz lekooporności pierwszej linii analogami nukleotydów/nukleozydów uzyskano na podstawie badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej.
- W drugiej linii stosowany jest analog nukleozydu/nukleotydu w monoterapii, natomiast w trzeciej linii leczenia rozważono stosowanie terapii skojarzonej analogu nukleozydowego z analogiem nukleotydom.
- Dane dla efektywności i lekooporności terapii analogiem nukleozydu/nukleotydu w drugiej linii leczenia oraz terapii skojarzonych uzyskano na podstawie przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej.
- 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.

- Występowanie niewyrównanej marskości wątroby dopuszczono wyłącznie w konsekwencji wcześniejszej obecności marskości wyrównanej.
- 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* uzależniono od odpowiedzi na leczenie poprzez przyjęcie różnych wartości prawdopodobieństwa dla pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA.
- Przeprowadzenie przeszczepu wątroby dopuszczono wyłącznie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.
- W przypadku pacjentów z remisją choroby przyjęto wartości użyteczności odpowiadające populacji ogólnej Polski.
- W przypadku pacjentów bez odpowiedzi po wyczerpaniu wszystkich opcji terapeutycznych użyteczność stanu zdrowia przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu *przewlekłe WZW B*.
- 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. [112]
- Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B określono na podstawie uśrednionych wyników odnalezionych polskich badań kosztowych. [115, 116]

4.2. Zasada działania

W modelowaniu zastosowano metodę Monte Carlo opartą na zmodyfikowanym modelu Markowa z uwzględnieniem pamięci. Metoda ta opiera się na symulacjach przeprowadzanych na pojedynczych pacjentach i rejestracji występowania u nich schorzeń towarzyszących i innych efektów zdrowotnych założonych terapii. Długość pojedynczego cyklu modelu wynosi 3 miesiące. W każdym cyklu modelu na podstawie określonych prawdopodobieństw istnieje możliwość wystąpienia rozważanych zdarzeń. Efekty zdrowotne oraz koszty naliczane są na końcu każdego cyklu modelu, przy czym w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu. Proces modelowania kończy się w momencie zgonu pacjenta.

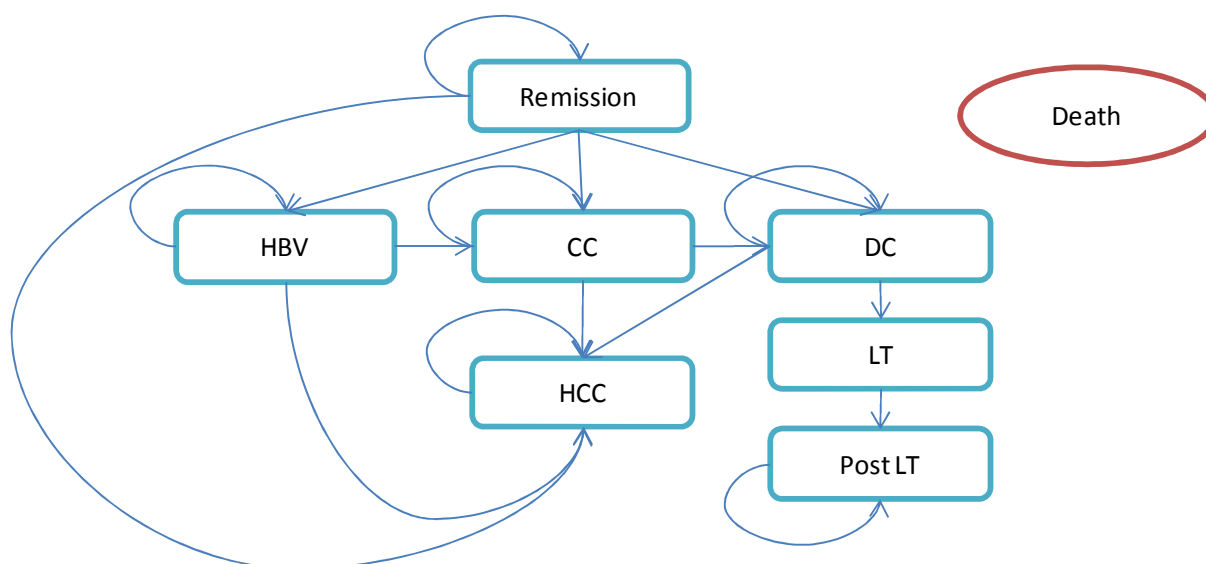
Miarą efektów zdrowotnych w modelu są lata życia skorygowane jakością (QALY) i lata życia (LY). Każdej terapii przyporządkowano efekty zdrowotne oraz koszty stosowanych leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty leczenia powikłań. Dla każdego stanu zdrowia uwzględnionego

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 1.
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.

4.3. Opcje modelu

Model został zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel®. 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. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 34).

Tabela 34.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca podstawowe informacje na temat analizy.
Diagram	Prezentacja graficzna modelu Markowa.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz z aktualnymi wartościami parametrów. Nie zawiera parametrów dotyczących efektywności i lekooporności.
ParametersTab	Arkusz z aktualnymi wartościami parametrów dotyczących efektywności i lekooporności.
Deterministic Results	Arkusz z wynikami analizy deterministycznej.
PSA Results	Arkusz z wynikami analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Arkusz ze szczegółowymi wynikami analizy (deterministycznej i PSA).
Cost	Arkusz z danymi kosztowymi wykorzystanymi w analizie.
Drug Efficacy	Arkusz z danymi źródłowymi dotyczącymi efektywności klinicznej analizowanych interwencji/
Data	Arkusz z pozostałymi danymi źródłowymi wykorzystanymi w analizie, dotyczącymi prawdopodobieństw wystąpienia powikłań choroby i zgonu, charakterystyki początkowej pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia.

W modelu umożliwiono wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy. Zmiany te możliwe są wyłącznie w oznaczonych komórkach na arkuszu *Settings*. Arkusz ten został podzielony na 3 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

1. *Set up parameters* – umożliwia wprowadzenie zmian w danych źródłowych uwzględnionych w modelu:
 - a. *Treatment options* – umożliwia wybór sposobu postępowania z pacjentem w 24. tygodniu terapii oraz w kolejnych okresach półrocznych.
 - b. *Cost parameters* – umożliwia zmianę parametrów kosztowych uwzględnionych w analizie dotyczących kosztu TDF, kosztów leczenia powikłań choroby oraz wysokości VAT i marży hurtowej.
 - c. *Other options* – umożliwia przeprowadzenie predefiniowanych jednokierunkowych analiz wrażliwości.
2. *Model settings* – umożliwia ustalenie wartości obliczeniowych parametrów modelu, takich jak horyzont czasowy analizy, liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.
3. *Run analysis* – umożliwia przeprowadzenie deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

5. WYNIKI

5.1. Wyniki porównania tenofowiru z entekawirem

5.1.1. Wyniki analizy klinicznej

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania TDF oraz ETV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs ETV

Lek	TDF Średnia [CI95%]	ETV Średnia [CI95%]
QALY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	[Redacted]	[Redacted]
Różnica względem TDF		[Redacted]
LY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	[Redacted]	[Redacted]
Różnica względem TDF		[Redacted]

5.1.2. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs ETV

Kategoria	TDF Średnia [CI95%]	ETV Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)			
Koszty drugiej linii leczenia (zł)			
Koszty trzeciej linii leczenia (zł)			
Koszty monitorowania (zł)			
Koszty hospitalizacji (zł)			
Koszty leczenia CC (zł)			
Koszty leczenia DC (zł)			
Koszty leczenia HCC (zł)			
Koszty LT (zł)			
Koszty leczenia po LT (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
LY			
CUR (QALY) (zł)			
Cena zbytu netto TDF (zł)			
Cena progowa dla CUR (QALY) (zł)			
ICUR (QALY) (zł)			
ICUR (LY) (zł)			
Cena zbytu netto TDF (zł)			
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			

5.1.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania TDF z ETV (Tabela 37).

Tabela 37.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs ETV

Scenariusz	Całkowite – TDF				Całkowite – ETV				Inkrementalne						
	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICUR (LY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
2a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
2b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
6a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

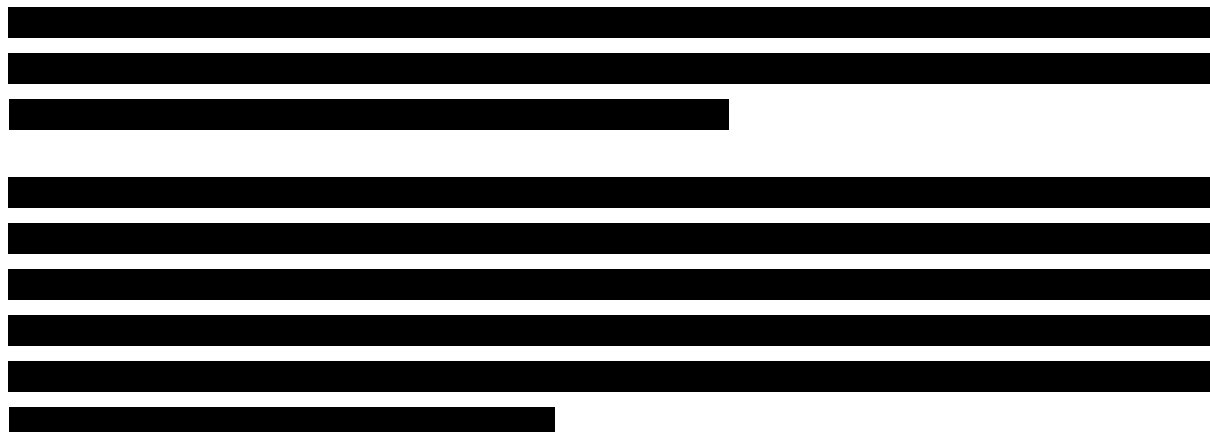
Scenariusz	Całkowite – TDF				Całkowite – ETV				Inkrementalne						
	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICUR (LY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
6b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

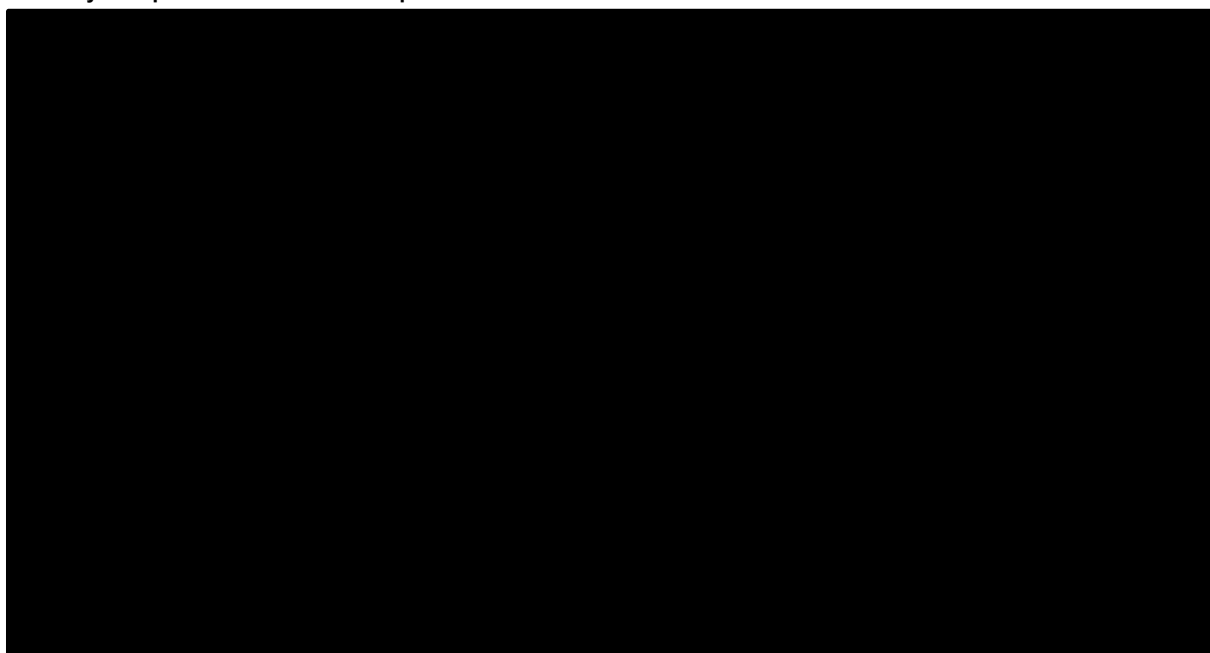
[redacted]

5.1.4. Analiza PSA

5.1.4.1. QALY



Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TDF z ETV



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 38).

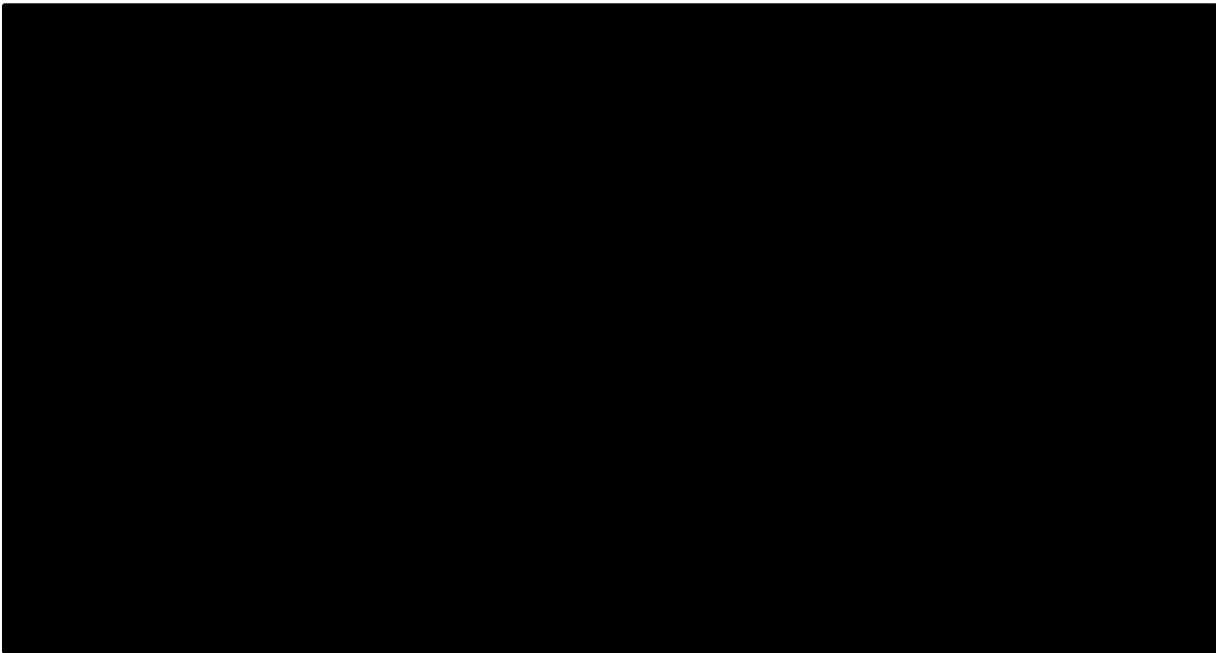
Tabela 38.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ETV – QALY

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs ETV	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania TDF i ETV.

[Redacted text block]

Wykres 2.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TDF vs ETV



5.1.4.2. LY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TDF z ETV

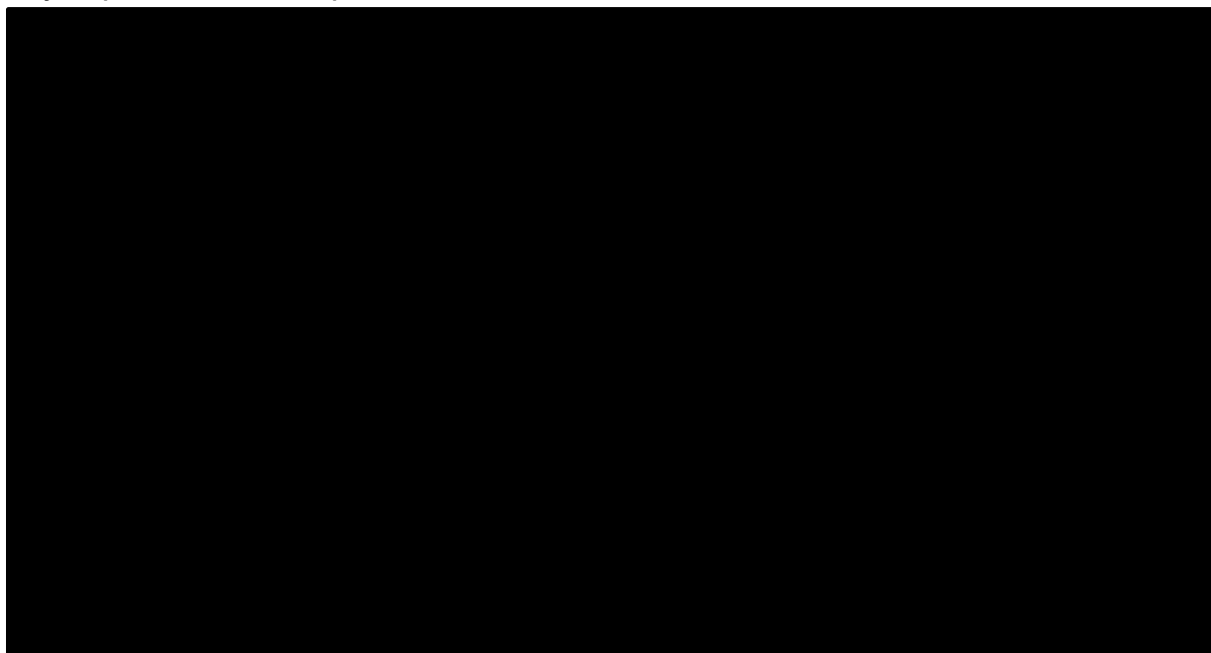


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 39).

Tabela 39.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ETV – LY

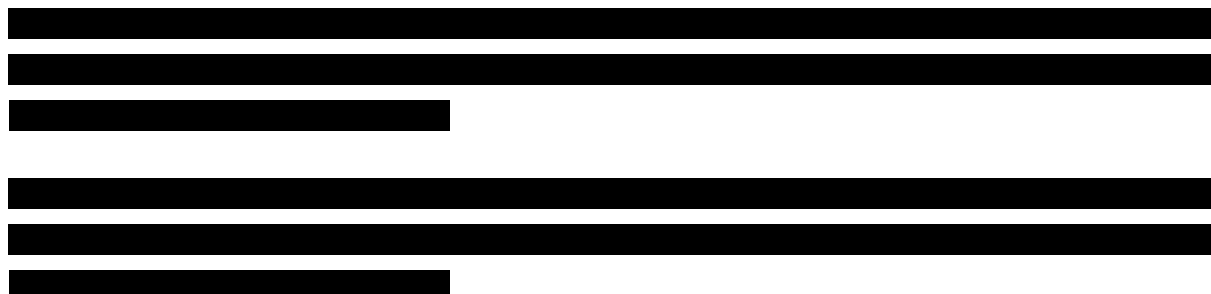
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs ETV				

Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TDF vs ETV



5.2. Wyniki porównania tenofoviru z lamiwudyną

5.2.1. Wyniki analizy klinicznej



Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania TDF oraz LAM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs LAM

Lek	TDF Średnia [CI95%]	LAM Średnia [CI95%]
QALY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	██████████	██████████
Różnica względem TDF		██████████
LY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	██████████	██████████

Kategoria	TDF Średnia [CI95%]	LAM Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Cena zbytu netto TDF (zł)		██████	
Cena progowa dla CUR (QALY) (zł)			████████████████████
ICUR (QALY) (zł)			██████████
ICUR (LY) (zł)			██████████
Cena zbytu netto TDF (zł)		██████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			████████████████████

5.2.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania TDF z LAM (Tabela 42).

Tabela 42.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs LAM

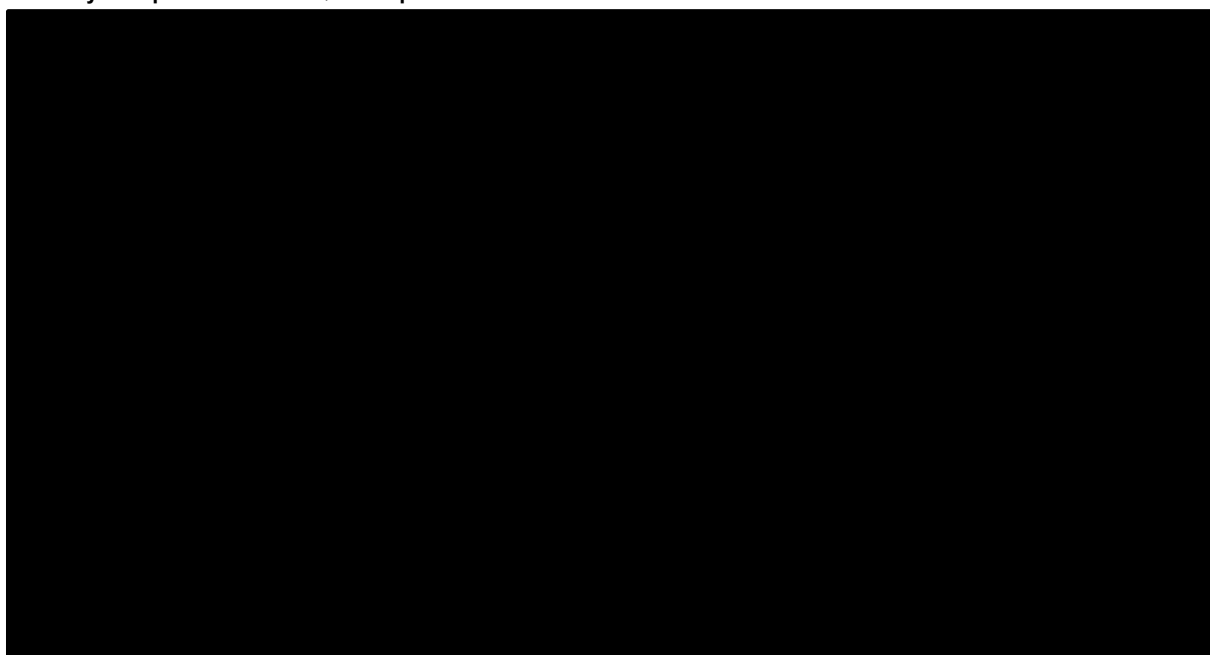
Scenariusz	Całkowite – TDF				Całkowite – LAM				Inkrementalne						
	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICUR (LY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
Podstawowy															
1															
2a															
2b															
3															
4a															
4b															
4c															
5															
6a															
6b															

5.2.4. Analiza PSA

5.2.4.1. QALY



Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TDF z LAM



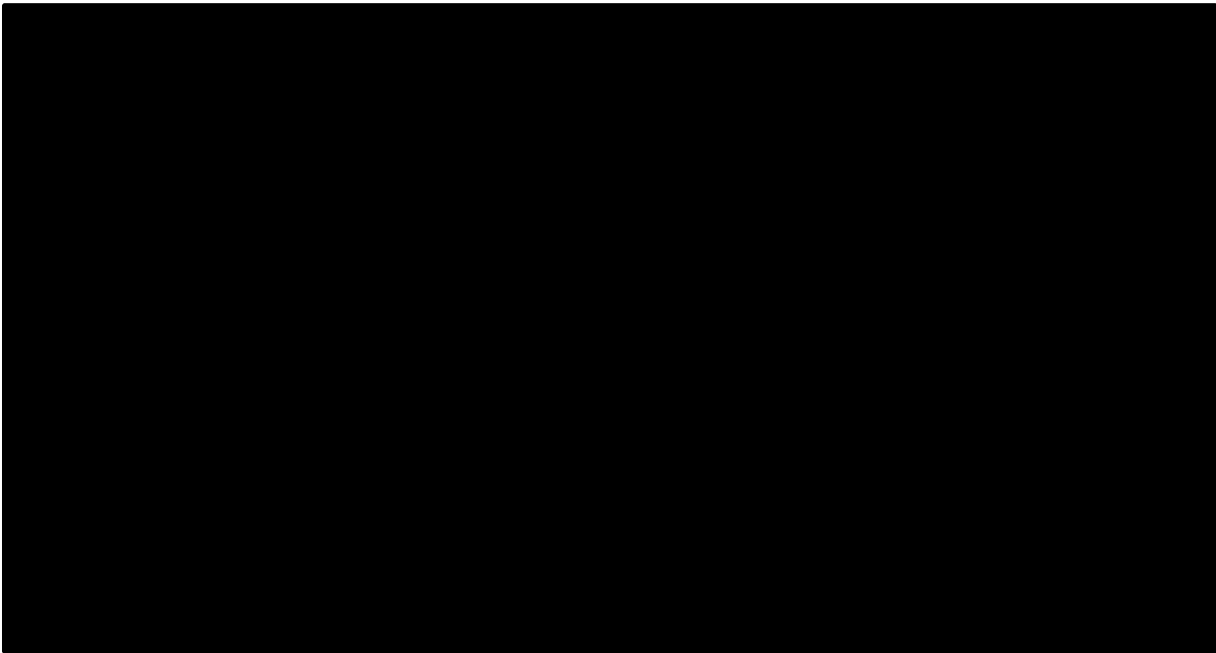
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 43).

Tabela 43.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs LAM – QALY

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs LAM	██████	██████	██████	██████

[Redacted text block]

Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TDF vs LAM



5.2.4.2. LY

[Redacted text block]

Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TDF z LAM



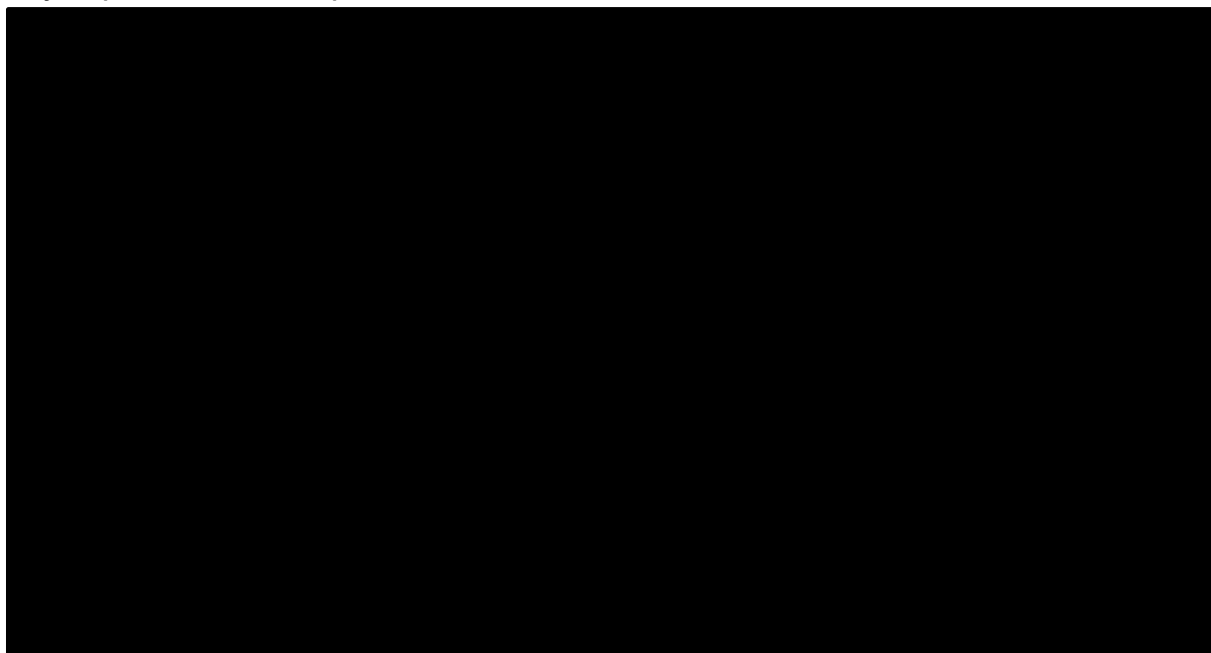
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 44).

Tabela 44.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs LAM – LY

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs LAM				

[Redacted content]

Wykres 8.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TDF vs LAM



5.3. Wyniki porównania tenofoviru z adefowirem

5.3.1. Wyniki analizy klinicznej



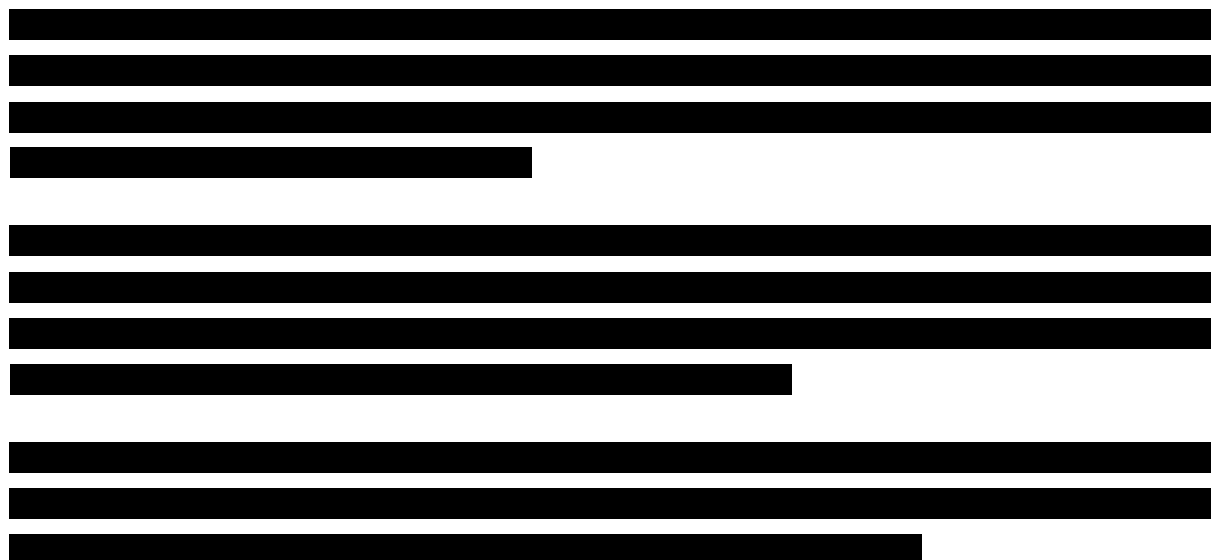
Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania TDF oraz ADV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs ADV

Lek	TDF Średnia [CI95%]	ADV Średnia [CI95%]
QALY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	██████████	██████████
Różnica względem TDF		██████████
LY – wartość średnia [CI95%]		
Wartości bezwzględne	██████████	██████████

Lek	TDF Średnia [CI95%]	ADV Średnia [CI95%]
Różnica względem TDF		

5.3.2. Wyniki analizy podstawowej



Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs ADV

Kategoria	TDF Średnia [CI95%]	ADV Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)			
Koszty drugiej linii leczenia (zł)			
Koszty trzeciej linii leczenia (zł)			
Koszty monitorowania (zł)			
Koszty hospitalizacji (zł)			
Koszty leczenia CC (zł)			
Koszty leczenia DC (zł)			
Koszty leczenia HCC (zł)			
Koszty LT (zł)			
Koszty leczenia po LT (zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
LY			
CUR (QALY) (zł)			

Kategoria	TDF Średnia [CI95%]	ADV Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Cena zbytu netto TDF (zł)		██████	
Cena progowa dla CUR (QALY) (zł)			████████████████████
ICUR (QALY) (zł)			██████████
ICUR (LY) (zł)			██████████
Cena zbytu netto TDF (zł)		██████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			████████████████████

5.3.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania TDF z ADV (Tabela 47).

Tabela 47.
Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs ADV

Scenariusz	Całkowite – TDF				Całkowite – ADV				Inkrementalne						
	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICUR (LY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
Podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
1	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
2a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
2b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
4c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
6a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – TDF				Całkowite – ADV				Inkrementalne						
	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	CUR (QALY)	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	ICUR (LY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
6b															
7a															
7b															
8a															
8b															
9															

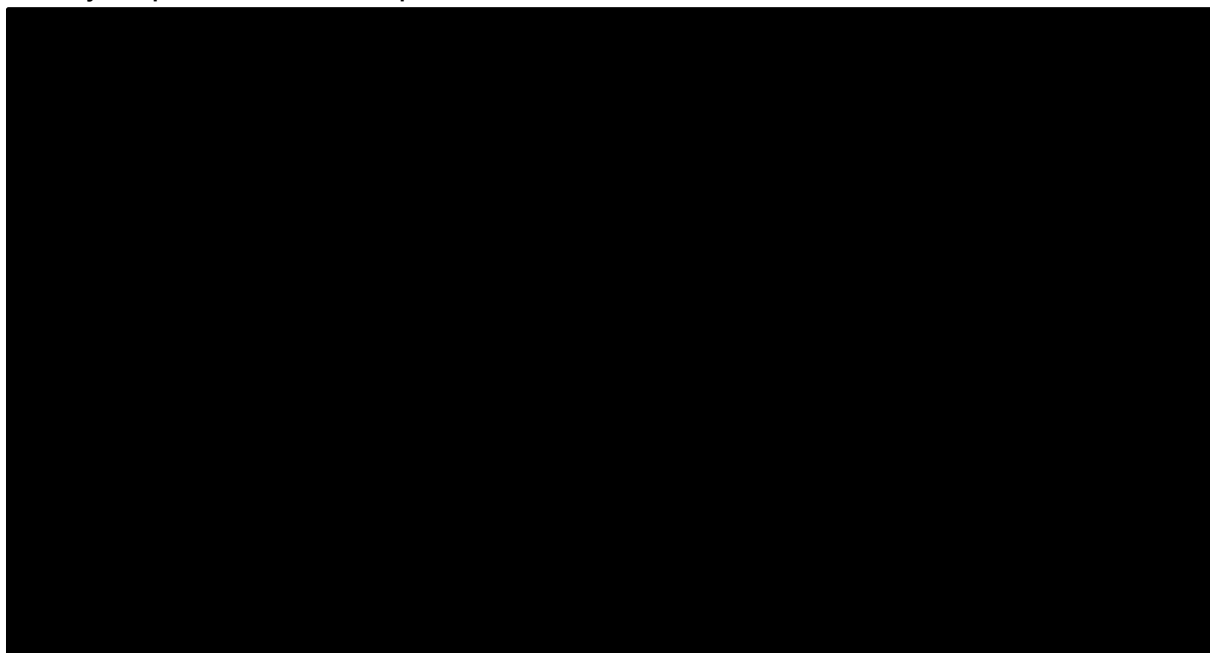


5.3.4. Analiza PSA

5.3.4.1. QALY



Wykres 9.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TDF z ADV



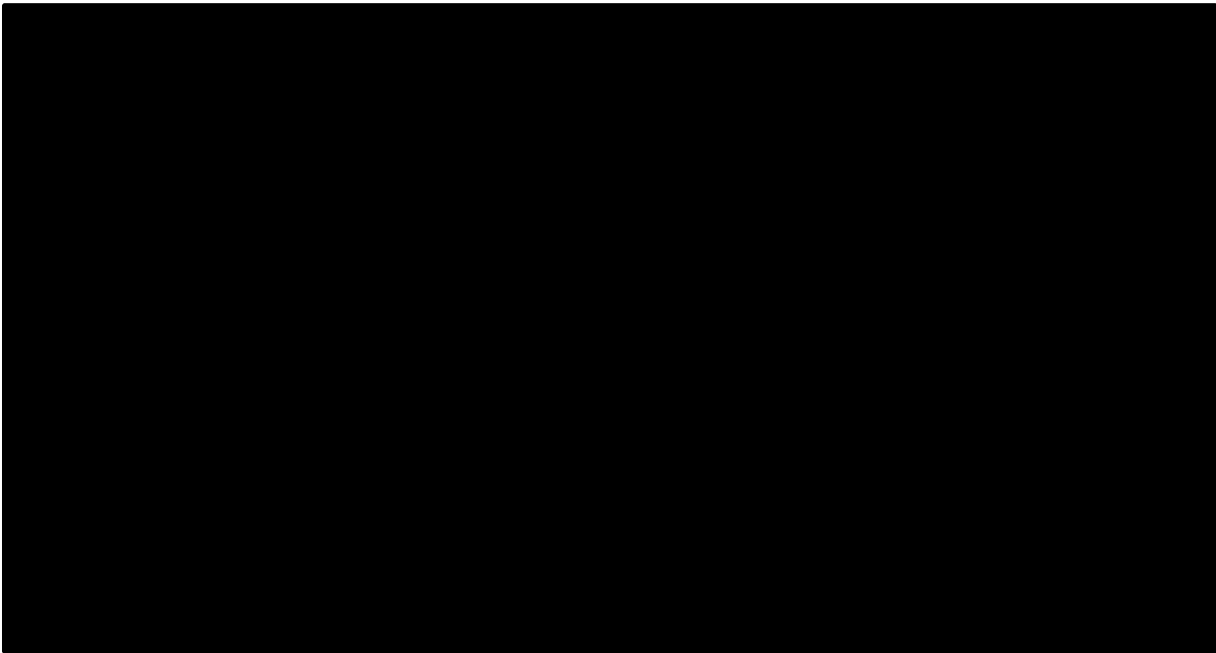
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 48).

Tabela 48.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ADV – QALY

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs ADV	■	■	■	■

[Redacted text block]

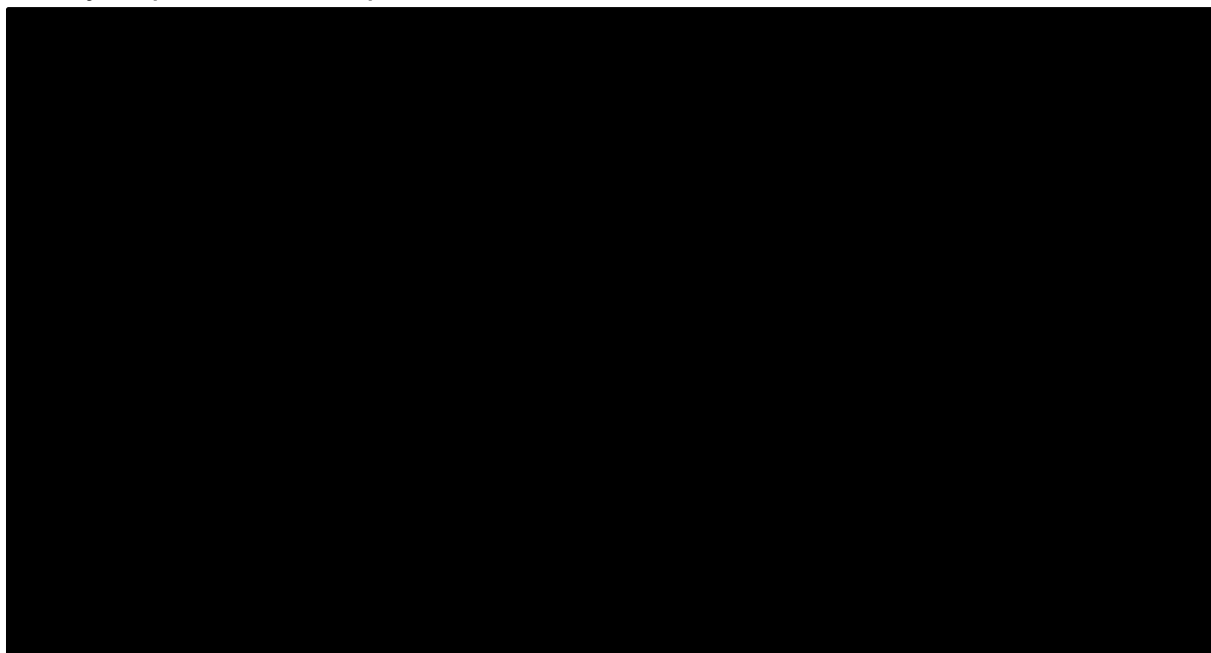
Wykres 10.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TDF vs ADV



5.3.4.2. LY

[Redacted text block]

Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TDF z ADV

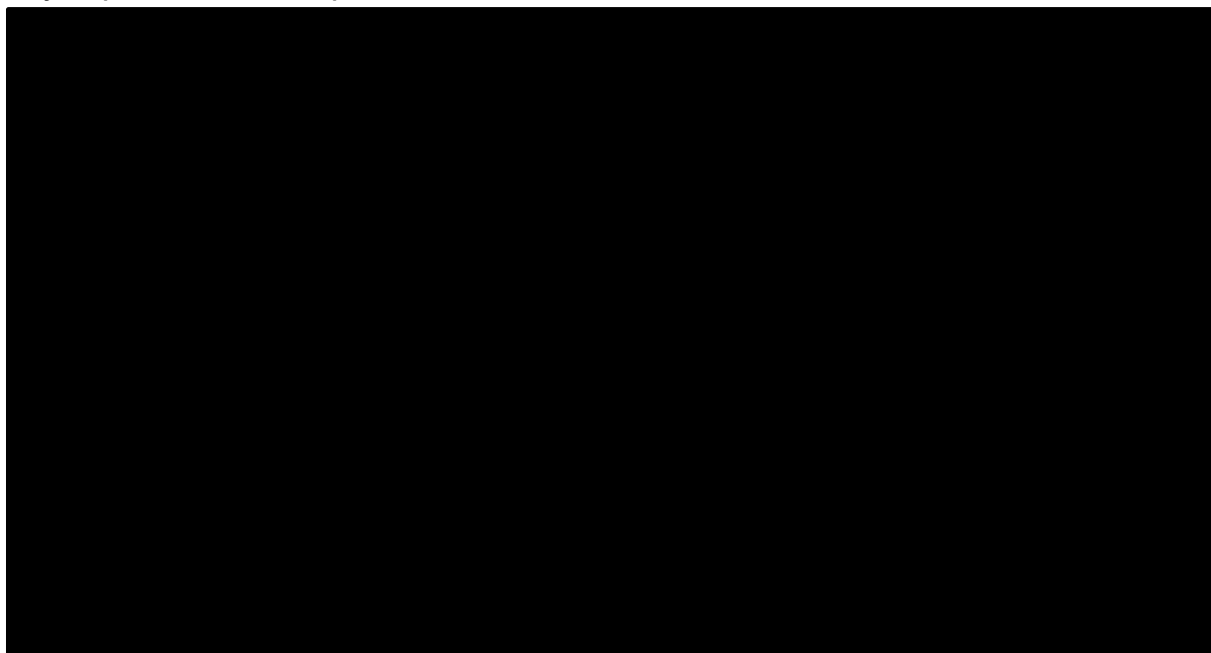


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 49).

Tabela 49.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ADV – LY

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TDF vs ADV	■	■	■	■

Wykres 12.
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TDF vs ADV



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) znajduje się w aneksie (rozdz.14.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 30 analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego. Cztery spośród odnalezionych analiz przeprowadzono wyłącznie w formie analizy kosztów-efektywności [118–121], 13 wyłącznie w formie analiz kosztów-użyteczności [95, 122–133] oraz 13 zarówno w formie analizy kosztów-efektywności, jak i kosztów-użyteczności [134–145]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w aneksie (rozdz.14.7).

Zgromadzone prace przeanalizowano pod kątem zgodności porównywanych interwencji, sposobu prezentacji wyników oraz definicji ocenianej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe możliwe jest porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami 9 analiz. W każdej z wybranych prac prezentowano wyniki dla przynajmniej jednej z analizowanych interwencji oraz raportowano uzyskane średnie lata życia (LY) lub lata życia skorygowane jakością (QALY). Ponadto wybrane analizy przeprowadzone zostały w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki wybranych analiz oraz porównanie z wynikami niniejszej analizy.

Tabela 50.
Porównanie wyników opracowanego modelu i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	Populacja	Interwencja	Wynik analizy		Porównanie
			Srednie LY	Srednie QALY	
Niniejsza analiza					
Almeida 2011 [118]	Pacjenci z przewlekłym WZW B, bez marskości wątroby	LAM	12,67	x	Wartość niższa od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.
Buti 2009 [134]	Pacjenci z przewlekłym WZW B, 40-letni	1. TDF 2. LAM 3. ADV 4. ETV	1. 19,28 2. 17,44 3. 17,36 4. 19,13	1. 16,28 2. 14,30 3. 14,21 4. 16,11	Wartości w badaniu nieznacznie niższe od wartości uzyskanych w niniejszej analizie we wszystkich analizowanych interwencjach.
Kanwal 2005 [127]	Pacjenci z przewlekłym WZW B, podniesionym poziomem ALT i bez marskości wątroby	1. LAM 2. ADV	x	1. 9,30 2. 11,10	Wartości w badaniu znacznie niższe od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.
Shepherd 2006 [129]	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. LAM 2. ADV	x	1. 11,08 2. 12,44	Wartości w badaniu znacznie niższe od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.
Veenstra 2008a [146]	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. LAM 2. ADV 3. ETV	x	1. 18,83 2. 18,42 3. 19,46	Wartości w badaniu wyższe od wartości uzyskanych w niniejszej analizie.
Veenstra 2008b [131]	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	LAM	11,07	10,12	Wartość niższa od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.
Wiens 2011 [132]	Pacjenci z przewlekłym WZW B	LAM	x	10,44	Wartość niższa od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.
Wu 2010 [145]	Pacjenci z przewlekłym WZW B 30-letni	1. LAM(+A DV) 2. ADV(+E TV) 3. ETV(+A DV)	x	1. 10,9 2. 11,0 3. 12,7	Wartości w badaniu znacznie niższe od wartości uzyskanej w niniejszej analizie.

Różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w przyjętych wartościach niektórych parametrów niezbędnych do wyznaczenia LY oraz QALY. Możliwym powodem w analizach Kanwal 2005, Veenstra 2008b, Wiens 2011 oraz Wu 2010 są założenia dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia powikłania lub zgonu pacjenta. Wartości powyższych parametrów są znacznie wyższe w wymienionych analizach w porównaniu do wartości przyjętych w niniejszej analizie. Z kolei w analizach Buti 2009 oraz Shepherd 2006 mogą wynikać z różnic w przyjętych wartościach użyteczności rozważanych stanów zdrowia.

Rezultaty niniejszej analizy są [REDAKTOWANE] od wyników analizy Veenstra 2008a. Różnice spowodowane są być może przyjętymi wartościami użyteczności analizowanych stanów zdrowia – w analizie Veenstra 2008a wartości te są nieznacznie wyższe od przyjętych w niniejszej analizie.

Niemniej jednak należy podkreślić, że zachowane zostały relacje między wynikami uzyskanymi dla poszczególnych interwencji, a wartości uzyskane w niniejszym modelu znajdowały się w przedziale wyznaczonym przez najmniejsze i największe wartości odnalezionych analiz.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Wyniki badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach analizy klinicznej w celu oceny rzeczywistej efektywności tenofoviru nie pozwoliły na przeprowadzenie walidacji wyników uzyskanych w niniejszej analizie. W jednym badaniu (Koklu 2013) raportowano dane dotyczące całkowitego przeżycia i występowania raka wątrobowokomórkowego wśród pacjentów z marskością wątroby. Średni okres obserwacji w badaniu wynosił od 21,4 miesiący dla tenofoviru do 36,5 miesiąca dla lamiwudyny. W trakcie obserwacji w badaniu rak wątrobowokomórkowy wystąpił u 3% pacjentów leczonych tenofowirem, 5% pacjentów leczonych entekawirem oraz 8% pacjentów przyjmujących lamiwudynę. Zgodnie z wynikami badania zgon nastąpił u 7%, 5% oraz 8% pacjentów w trakcie terapii odpowiednio tenofowirem, entekawirem i lamiwudyną.

W niniejszej analizie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przy takim założeniu śmiertelność oraz częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u pacjentów w analizie [REDAKTOWANE] niż wykazana w badaniu Koklu 2013, do którego włączono pacjentów z marskością.

7. PODSUMOWANIE

Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Cena progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania TDF vs LAM w przypadku: uwzględnienia przerywania leczenia po 24 tygodniach terapii w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 1), przerywania terapii w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością niezależnie od wyniku dla lekooporności w przypadku wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 2a), przyjęcia maksymalnego prawdopodobieństwa występowania powikłań (scenariusz 6b) oraz w przypadku uwzględnienia maksymalnej śmiertelności (scenariusz 7b)

[REDACTED]

8. WNIOSKI

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce w analizowanej populacji pacjentów stosowana jest wyłącznie lamiwudyna. W ostatnim czasie entekawir uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTM w sprawie objęcia tego leku refundacją w leczeniu przewlekłego WZW B u pacjentów z HBeAg(-). Dopuszczenie stosowania w pierwszej linii leczenia dodatkowych AN u pacjentów HBeAg(-) poszerzy spektrum terapeutyczne pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

9. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [20]. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Modelowanie oparto na efektywności interwencji w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych oraz ich relacji ze śmiertelnością i ryzykiem występowania komplikacji.
- Z uwagi na dostępność danych klinicznych w analizie przyjęto założenie, że efektywność terapii w zakresie zaniku HBV DNA w kolejnych latach terapii jest równa efektywności osiągniętej po pierwszym roku leczenia.
- Odnalezione dane kliniczne nie pozwoliły na zróżnicowanie efektywności kolejnych linii leczenia AN w zależności od pierwszej linii terapii. W konsekwencji uwzględnienia skumulowanych wartości efektywności (niezależnych od stosowanej terapii), dane kosztowe dla leków w drugiej i trzeciej linii zostały uśrednione.
- 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 niemedycznych i kosztów pośrednich.
- W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B uwzględnionych w analizie. W związku z tym nie uwzględniono współpłacenia
- 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.
- W analizie w przypadku pacjentów, u których wystąpiła remisja lub u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne, jedynym naliczonym kosztem jest monitorowanie stanu zdrowia pacjentów.
- Koszty leczenia powikłań oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących WZW C.

10. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza ekonomiczna miała na celu określenie opłacalności stosowania tenofoviru u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW B oraz ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których nie stosowano wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów. Aktualnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są: tenofovir, entekawir, adefowir i lamiwudyna. Trzy pierwsze stosowane są u pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+), przy czym u pacjentów HBeAg(-) ich stosowanie zawężone jest do pacjentów z niepowodzeniem leczenia LAM. Lamiwudynę można stosować jedynie w populacji pacjentów HBeAg(-). W ostatnim czasie entekawir uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją w leczeniu przewlekłego WZW B u tych pacjentów.

W przeprowadzonej analizie klinicznej uwzględniono badania bezpośrednio porównujące tenofovir z adefowirem, entekawirem oraz lamiwudyną. Bezpośrednie badania randomizowane dostępne są wyłącznie dla porównania tenofoviru z adefowirem. W przypadku pozostałych porównań posłużono się uwzględnionymi w analizie klinicznej badaniami obserwacyjnymi. Badania obserwacyjne zostały wskazane w analizie klinicznej jako najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych pozwalające na porównanie tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną. W związku z powyższym w obliczeniach niniejszej analizy w przypadku porównania tenofoviru z entekawirem i lamiwudyną posłużono się wynikami badań obserwacyjnych.

Wybór punktów końcowych uwzględnionych w analizie został podyktowany przede wszystkim zapisami programu lekowego, zgodnie z którymi postępowanie z pacjentem różni się w zależności od poziomu HBV DNA oraz wykształcenia lekooporności. Program terapeutyczny dopuszcza również przerwanie leczenia AN w przypadku:

- terapii trwającej dłużej niż rok przy równoczesnym wystąpieniu serokonwersji w układzie „s”,
- terapii trwającej dłużej niż rok przy równoczesnym wystąpieniu dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Spośród wymienionych powyżej parametrów, w analizie rozważono zanik HBV DNA oraz wykształcenie lekooporności. Z uwagi na brak odpowiednich danych z badań klinicznych, nie wzięto pod uwagę serokonwersji w układzie „s”. Nie uwzględniono również innych zastępczych punktów końcowych rozważanych w ramach analizy efektywności klinicznej. Nie mają one, zgodnie z zapisami programu lekowego, bezpośredniego wpływu na przebieg terapii pacjenta. Z uwagi na to ich pominięcie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

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 zgromadzonych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA

o przynajmniej $1 \log_{10}$ dla wszystkich ocenianych interwencji. W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie, w którym dostępne były dane dotyczące stosownego obniżenia wirerii po 3 miesiącach leczenia, jednakże wyłącznie dla dwóch spośród czterech leków uwzględnionych w analizie. Z drugiej strony pośrednio z efektywnością terapii w zakresie obniżenia poziomu HBV DNA związane jest stwierdzenie u pacjenta lekooporności. 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 oraz z uwagi na dostępność danych klinicznych, do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12. tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące występowania lekooporności. Dane kliniczne dotyczące odpowiedniego obniżenia wirerii po 3 miesiącach terapii tenofowirem i entekawirem zostały uwzględnione w ramach scenariusza 9 analizy wrażliwości, którego wyniki tylko nieznacznie odbiegają od wyników analizy podstawowej.

W modelu sposób pośredni uwzględniono zależność pomiędzy występowaniem powikłań a skutecznością analizowanych interwencji, pomimo braku bezpośrednich dowodów naukowych na istnienie takiej relacji. Pozwala to na przełożenie różnic w uzyskiwanych efektach zdrowotnych na różnice w QALY. Występowanie powikłań oraz śmiertelność modelowano w analizie zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby na podstawie wyników odnalezionych badań obserwacyjnych. Dane z badań wskazują na niższe ryzyko występowania marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz zgonów u pacjentów z niewykrywalnym poziomem HBV DNA na początku badania w porównaniu z pozostałymi pacjentami. W związku ze stwierdzeniem takiej zależności prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiednich zdarzeń w modelu uzależniono od stwierdzonego poziomu HBV DNA.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

W ocenie autorów analizy w programie lekowym nie określono jednoznacznie postępowania z pacjentami w przypadku stwierdzenia u nich wykrywalnego poziomu HBV DNA bez lekooporności oraz w przypadku konieczności zmiany stosowanej terapii na kolejną linię leczenia przeciwwirusowego. Z uwagi na to konieczne było przyjęcie pewnych założeń dotyczących tych aspektów w analizie. Wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy został sprawdzony w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania płynącego z niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dopuszczenie stosowania w pierwszej linii leczenia dodatkowych AN u pacjentów HBeAg(-) poszerzy spektrum terapeutyczne pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocenę opłacalności tenofoviru przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnej wartości progu opłacalności, wynoszącej 111 381 zł (3 x PKB *per capita*). Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB *per capita* - za rok 2012 - wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (PKB *per capita* wyniosło 41 399 zł zł). Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2009–2011, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Wyniki raportowane w większości odnalezionych analizach ekonomicznych są [REDACTED] od rezultatów niniejszej analizy. Różnice w wynikach mogą wynikać z różnic w przyjętych wartościach niektórych parametrów niezbędnych do wyznaczenia LY oraz QALY. Niemniej jednak należy podkreślić, że zachowane zostały relacje między wynikami uzyskanymi dla poszczególnych interwencji a wartości uzyskane w niniejszym modelu znajdowały się w przedziale wyznaczonym przez najmniejsze i największe wartości odnalezionych analiz.

11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 51.

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:		
4. analizę podstawową	Rozdz. 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2	
5. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.1.3, 5.2.3, 5.3.3	
6. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.6	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
7. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)		
8. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią		
9. 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;	Tabela 36, Tabela 41, Tabela 46	
10. 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 prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;		
	Efektywność i lekooporność w pierwszej linii	Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 12
	Efektywność i lekooporność w kolejnych liniach leczenia	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. , Tabela 10, Tabela 14
	Nawroty	Tabela 18
11. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Prawdopodobieństwa powikłań i śmiertelności pacjentów	Tabela 20, Tabela 21
	Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 24
	Koszty leków, monitorowania, hospitalizacji i powikłań	Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 33

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
12. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1	
13. 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:	14. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
	15. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	16. 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	
	17. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Tabela 36, Tabela 41, Tabela 46
	18. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.8	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.2	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
19. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 66
20. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 3
21. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Tabela 37, Tabela 42, Tabela 47
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
22. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
23. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 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. 14.6, rozdz. 14.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
24. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
25. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

nd - nie dotyczy

12. BIBLIOGRAFIA

1. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm.
2. Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf.
4. Projekt programu "Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) otrzymany przez Zamawiającego.
5. Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 1. Kraków 2005.
6. Juszczak J. Hepatitis B: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza*. 2005; (1):70–76.
7. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50(3):661–662.
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(2):335–352.
9. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, i in. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *Journal of Hepatology*. 2003; 39 Suppl 1:S3–25.
10. Wilt T, Shamiyan T, Taylor B, i in. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174 (prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.). AHRQ.
11. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(5 Suppl):S96–S102.
12. Charakterystyka produktu leczniczego. Tenofovir (Viread). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf.
13. Gładysz A, Inglot M. Interferon alfa w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby. *Przewodnik Lekarza*. 2003; 5:48–52.
14. Lau G, Marcellin P, Peters M. Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies. *Hepatology International*. 2007; 1(2):316–325.
15. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/SRP/U_28_466_130923_stanowisko_196_Ba raclude\(entekawir\).pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/SRP/U_28_466_130923_stanowisko_196_Ba raclude(entekawir).pdf).
16. Rekomendacja nr 126/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/220/REK/RP_126_2013_Baraclude.pdf.
17. Charakterystyka produktu leczniczego. Entekawir (Baraclude). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf.
18. Charakterystyka produktu leczniczego. Adefowir (Hepsera). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf.
19. Charakterystyka produktu leczniczego. Lamivudyna (Zeffix). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000242/WC500048387.pdf.
20. ██████████ Analiza kliniczna. Tenofovir (Viread®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe. HTA Consulting (2013).
21. 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).

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_urzcen_03042012.pdf.
23. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
24. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, i in. Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2011; 5(1):135.
25. Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, i in. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013; 11(1):88–94.
26. Altınbaş A, Aktas B, Basar O, i in. Is there an association between the measurement of qualitative HBsAg and virologic response in chronic HBV infection? *Annals of hepatology*. 2012; 11(3):320–325.
27. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, i in. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(0172-6390 (Print)):477–480.
28. Horner M, Bruce MJ, Hughes SA, i in. Plasma inducible interferon-gamma protein 10 (IP-10) levels kinetics predict HBsAg decline during variable nucleos(t)ide analogues therapeutic approaches in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56(4):431A.
29. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, i in. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23):2442–2455.
30. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, i in. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Polska Grupa Ekspertów HBV. Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67:383–391.
31. Chen Y, Ju T. Comparative meta-analysis of adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy of adefovir dipivoxil and lamivudine for lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012; 16(3):e152–e158.
32. Sheng Y-J, Liu J-Y, Tong S-W, i in. Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Virology Journal*. 2011; 8(1):393.
33. Chen E-Q, Wang L-C, Lei J, i in. Meta-analysis: Adefovir dipivoxil in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Virology Journal*. 2009; 6(1):163.
34. Chung GE, Kim W, Lee KL, i in. Add-On Adefovir Is Superior to a Switch to Entecavir as Rescue Therapy for Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56(7):2130–2136.
35. Lee HW, Kim HJ, Choi CH, i in. Entecavir Rescue Therapy Versus Adefovir Combination Therapy in Lamivudine-Refractory Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatol Int*. 2010; 4:132–133.
36. Pellicelli AM, Barbarini G, Romano M, i in. Entecavir therapy for lamivudine resistant HBV cirrhotic waiting for OLT: viral and biochemical outcomes at one year. *Hepatology*. 2009;514A.
37. Qiu Y, Jiang X, Huang L, i in. A study on the treatment of chronic hepatitis B with YMDD mutation. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2009; 17(3):171–174.
38. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, i in. Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*. 2010; 82(11):1835–1842.
39. Chen X, Li Y, Wu S, i in. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in treating patients with chronic HBeAg-positive hepatitis B resistant to the treatment of lamivudine. *Journal of Guangdong Medical College*. 2008; 26:23–25.
40. Fung J, Lai C-L, Yuen JC, i in. Adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy with lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in an Asian population. *Antiviral therapy*. 2007; 12(1):41–46.
41. Ijaz S, Arnold C, Dervisevic S, i in. 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.
42. Kim KM, Choi WB, Lim YS, i in. Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Ongoing Lamivudine in Patients with Decompensated Liver Disease and Lamivudine-resistant Hepatitis B Virus. *J Korean Med Sci*. 2005; 20:821–828.
43. Luo P. An observation on the efficacy of adefovir dipivoxil combined with lamivudine for chronic hepatitis B patients with YMDD mutation. *Shandong Medical Journal*. 2009; 49:65–66.
44. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, i in. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine: ADEFOVIR IN HBEAG(-) LAMIVUDINE-RESISTANT PATIENTS. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 27(3):266–273.
45. Peters MG, Hann HW, Martin P, i in. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):91–101.

46. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, i in. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2):307–313.
47. Santantonio T, Fasano M, Durantel S, i in. Adefovir dipivoxil resistance patterns in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antiviral Therapy*. 2009; 14:557–565.
48. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, i in. 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.
49. Xiao Y, Zheng J, Zhang W, i in. Study of adefovir on treatment of chronic hepatitis B patients with resistance to lamivudine: a year's clinical course. *Chinese Hepatology*. 2008; 13:295–298.
50. Yang P, Liu S, Feng B. Effect of adefovir and lamivudine combination therapy on lamivudine resistance patients. *J Fourth Mil Med Univ*. 2008; 29:155–157.
51. Zhan G, Zhu L, Li J, i in. An observation on the efficacy of adefovir dipivoxil combined with lamivudine for chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*. 2009; 25:274–276.
52. Boffetta P, McLerran D, Chen Y, i in. Body Mass Index and Diabetes in Asia: A Cross-Sectional Pooled Analysis of 900,000 Individuals in the Asia Cohort Consortium. *PLoS ONE*. 2011; 6(6):e19930.
53. Yao G, Chen C, Lu W, i in. 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.
54. 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>.
55. Tenney KA, Pokorowski RE, Rosel RE, i in. Entecavir Maintains a High Genetic Barrier to HBV Resistance Through 6 Years in Naive Patients. Conference Reports for NATAP.
56. 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.
57. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, i in. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England journal of medicine*. 2004; 351(12):1206–1217.
58. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, i in. 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.
59. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, i in. 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.
60. Raport FDA. Medical Review. - Adefowir. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm.
61. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, i in. 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.
62. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(4):625–633.
63. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, i in. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006; 131(6):1743–1751.
64. 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. .
65. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, i in. 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.
66. 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.
67. 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. .
68. Snow-Lampart A, Kitrinou KM, Chappell BJ, i in. 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.
69. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, i in. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40(4):883–891.

70. Gaia S, Marzano A, Smedile A, i in. 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.
71. Chan HL-Y, Tse C-H, Mo F, i in. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, i in. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2007; 57(1):84–90.
75. 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.
76. Tong MJ, Blatt LM, Tyson KB, i in. 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.
77. Weissberg JL, Andres LL, Smith CI, i in. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1984; 101(5):613–616.
78. Wong VW-S, Chan SL, Mo F, i in. Clinical Scoring System to Predict Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(10):1660–1665.
79. Xu B, Hu D-C, Rosenberg DM, i in. 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.
80. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, i in. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology*. 1997; 145(11):1039–1047.
81. Cho SW, Kim SS, Lee, Dami, i in. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in hepatitis e antigen negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2012;
82. Ha M, Zhang G, Diao S, i in. 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.
83. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, i in. 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.
84. Jeng W-J, Sheen I-S, Chen Y-C, i in. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2013;n/a–n/a.
85. Jin Y-J, Kim K, Yoo D, i in. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off-treated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Virology Journal*. 2012; 9(1):239.
86. Liang Y, Jiang J, Su M, i in. 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, i in. 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, i in. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*. 2006; 130(3):678–686.
89. Iloeje UH, Yang H, Jen C, i in. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5(8):921–931.
90. GUS, Central Statistical Office L. Ludnosc - bilans opracowany w oparciu o wyniki NSP 2011.
91. Chen Y-C, Chu C-M, Yeh C-T, i in. 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.
92. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, i in. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(11):2886–2895.
93. 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.
94. Chan HL-Y. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53(10):1494–1498.
95. 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.
96. Poltransplant. Biuletyn. <http://www.poltransplant.org.pl/publikacje.html> (9.5.2012).

97. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, i in. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*. 1992; 103(5):1630–1635.
98. Hui AY, Chan HL, Leung NW, i in. 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.
99. Ma H, Wei L, Guo F, i in. Clinical features and survival in Chinese patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 23(8pt1):1250–1258.
100. Chan SL, Mo FKF, Wong VWS, i in. Use of antiviral therapy in surveillance: impact on outcome of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2012; 32(2):271–278.
101. Krawczyk M, Grąt M, Barski K, i in. 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.
102. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/spip.php?article157> (29.1.2013).
103. Hulstaert F, Schwierz C, Nevens F, i in. SHOULD CHRONIC HEPATITIS B BE TREATED AS EARLY AS POSSIBLE? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2013; 29(01):35–41.
104. Kim JH, Kwon SY, Lee YS, i in. 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.
105. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, i in. 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.
106. Ong SC, Mak B, Aung MO, i in. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2008; 47(4):1108–1117.
107. 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.
108. Woo G, Tomlinson G, Yim C, i in. 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.
109. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.
110. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (28.6.2013).
111. Wielkość sprzedaży opakowań preparatów dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW. Dane otrzymane od Zamawiającego.
112. Zarządzenie Nr 42/2013/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 roku zmieniające zarządzenia 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/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5618> (20.11.2013).
113. 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).
114. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (14.2.2013).
115. 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:
116. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland – health care professionals survey. *Value In Health*. 2012; 15:A277–A575.
117. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2012. Główny Urząd Statystyczny.
118. Almeida AM, da Silva AL, Cherchiglia ML, i in. Chronic Hepatitis B Treatment: The Cost-Effectiveness of Interferon Compared to Lamivudin e. *Value in Health*. 2011; 14(5):S24–S28.
119. 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.
120. Soto H, Botello B, Pizarro A, i in. Cost effectiveness analysis of tenofovir disoproxil fumarate (Vireda) in the treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Mexico. *ISPOR 18th Annual Internationam Meeting*. 2013;
121. Shau W, Tsai I, Scuffham P, i in. Cost Effectiveness And Budget Impact Of Lamivudine Antiviral Treatment For Chronic Hepatitis Type B Patients In Taiwan. *ISPOR 8th Annual European Congress*; 2005.
122. Dakin H, Sherman M, Fung S, i in. 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.

123. 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.
124. Orozco Giraldo JJ, Valencia JE, Aiello E, i in. [An adapted model of cost-effectiveness analysis for the drug entecavir vs pegylated interferon in Venezuela]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2012; 42(3):207–215.
125. He J, Bowen JM, Xie F, i in. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B in Canada. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(6):894–906.
126. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, i in. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:23–29.
127. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, i in. Treatment Alternatives for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(10):821–831.
128. Kanwal F, Farid M, Martin P, i in. Treatment Alternatives for Hepatitis B Cirrhosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(9):2076–2089.
129. Shepherd J, Jones J, Takeda A, i in. 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.
130. Takeda A, Jones J, Shepherd J, i in. 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.
131. Veenstra DL, Sullivan SD, Lai M-Y, i in. 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.
132. Wiens A, Venson R, Correr CJ, i in. 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.
133. Wiens A, Lenzi L, Venson R, i in. Economic evaluation of treatments for chronic hepatitis B. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2013; 17(4):418–426.
134. Buti M, Brosa M, Casado MA, i in. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B☆. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(4):640–646.
135. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, i in. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2000; 17(5):409–427.
136. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, i in. 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.
137. Iannazzo S, Coco B, Brunetto MR, i in. Individualized treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B using pegylated interferon-α2a as first-line and week-12 HBV DNA/HBsAg stopping rule: a cost-effectiveness analysis. *Antiviral therapy*. 2013; 18(4):623–633.
138. Orlewska E, Zammit D, Yuan Y, i in. 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.
139. Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(11):937–949.
140. Sullivan SD, Veenstra DL, Chen P-J, i in. 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.
141. 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.
142. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, i in. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(11):963–977.
143. Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, i in. 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.
144. 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.
145. Wu B, Li T, Chen H, i in. Cost-Effectiveness of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B in China: A Markov Analysis. *Value in Health*. 2010; 13(5):592–600.

146. Veenstra DL, Spackman DE, Di Bisceglie A, i in. 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.
147. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (27.12.2012).
148. 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.
149. Mosegui G. Assessment of Interferon, Peginterferon, Tenofovir, Entecavir, Lamivudine and Adefovir for the treatment of chronic hepatitis B in HBeAg-positive patients without cirrhosis. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 2013; 5(1):208–2012.
150. Abdo A. Health-related quality of life of Saudi hepatitis B and C patients. *Annals of Saudi Medicine*. 2012; 32(4):397–403.
151. Bondini S, Kallman J, Dan A, i in. 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.
152. Dan AA, Kallman JB, Srivastava R, i in. 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.
153. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, i in. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Ul Haq N, Hassali M, Shafie AA, i in. A cross sectional assessment of health related quality of life among patients with Hepatitis-B in Pakistan. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012; 10(1):91.
157. Wang L, Wang Y, Tang L, i in. Quality of life and the relevant factors in patients with chronic hepatitis B. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59(116):1036–1042.
158. Wong JB, Koff RS, Tine F, i in. 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.
159. Chu C-M, Hung S-J, Lin J, i in. 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.
160. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, i in. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002; 35(6):1522–1527.
161. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, i in. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1988; 8(3):493–496.
162. Park BK, Park YN, Ahn SH, i in. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(3):383–388.
163. Chen G, Lin W, Shen F, i in. 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.
164. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, i in. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver*. 1989; 9(4):235–241.
165. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61(10):1942–1956.
166. Chiamonte M, Stroppolini T, Vian A, i in. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999; 85(10):2132–2137.
167. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, i in. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998; 82(5):827–835.
168. Kato Y, Nakata K, Omagari K, i in. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses. *Cancer*. 1994; 74(8):2234–2238.
169. Kilic ZMY, Kuran S, Akdogan M, i in. The long-term effects of lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative liver cirrhosis. *Advances in Therapy*. 2008; 25(3):190–200.
170. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, i in. 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.
171. He J, Bowen JM, Xie F, i in. Cost-Effectiveness Analysis of Antiviral Treatments for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B in Canada. *Value in Health*. 2012; 15(6):894–906.
172. 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.

173. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, i in. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(11):963–977.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Redukcja HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ kopii/ml w populacji pacjentów HBeAg(-)	25
Tabela 2.	Wyniki badań prezentujących efektywność rzeczywistą tenofoviru	26
Tabela 3.	Efektywność tenofoviru w pierwszej linii leczenia	26
Tabela 4.	Efektywność względna adefowiru w pierwszej linii leczenia	27
Tabela 5.	Efektywność względna entekawiru w pierwszej linii leczenia	27
Tabela 6.	Efektywność względna lamiwudyny w pierwszej linii leczenia	28
Tabela 7.	Wyniki badań dotyczących efektywności terapii po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia	30
Tabela 8.	Efektywność drugiej linii leczenia analogami nukleozydów/nukleotydom	32
Tabela 9.	Wyniki badań dotyczących efektywności terapii skojarzonej po niepowodzeniu wcześniej stosowanych terapii.....	33
Tabela 10.	Efektywność trzeciej linii leczenia przeciwwirusowego.....	35
Tabela 11.	Zestawienie badań dotyczących wystąpienia lekooporności w pierwszej linii leczenia	37
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszej linii - wartości zastosowane w obliczeniach analizy.....	37
Tabela 13.	Wyniki badań dotyczących lekooporności drugiej i trzeciej linii leczenia	39
Tabela 14.	Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej i trzeciej linii leczenia.....	39
Tabela 15.	Początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby	40
Tabela 16.	Zestawienie badań dotyczących nawrotów u pacjentów HBeAg(-)	41
Tabela 17.	Podsumowanie skumulowanych prawdopodobieństw nawrotu z odnalezionych badaniach	42
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo nawrotu - wartości zastosowane w obliczeniach analizy	43
Tabela 19.	Charakterystyka badań dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań oraz śmiertelności związanych z przewlekłym WZW B	45
Tabela 20.	Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta – parametry dotyczące powikłań	50
Tabela 21.	Kwartalne prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w zależności od aktualnego stanu zdrowia pacjenta	51
Tabela 22.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	51
Tabela 23.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - wartości średnie	52
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia - wartości zastosowane w analizie	54
Tabela 25.	Ceny leków stosowanych w analizie	54
Tabela 26.	Koszty leków AN uwzględnione w analizie	56
Tabela 27.	Kwartalny koszt terapii AN przyjęty w analizie.....	56
Tabela 28.	Kwartalny koszt kolejnych linii terapii AN przyjęty w analizie.....	57
Tabela 29.	Kwartalne koszty monitorowania terapii AN	58
Tabela 30.	Kwartalne koszty monitorowania II i III linii terapii AN.....	58
Tabela 31.	Roczny koszt monitorowania pacjentów wyłączonych z programu lekowego	59
Tabela 32.	Roczne koszty leczenia powikłań	59
Tabela 33.	Koszty leczenia powikłań - wartości uwzględnione w analizie	60
Tabela 34.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	66
Tabela 35.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs ETV	67
Tabela 36.	Wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs ETV	68
Tabela 37.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs ETV.....	69
Tabela 38.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ETV – QALY	71
Tabela 39.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ETV – LY	73
Tabela 40.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs LAM.....	74

Tabela 41.	Wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs LAM	75
Tabela 42.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs LAM	77
Tabela 43.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs LAM – QALY	79
Tabela 44.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs LAM – LY	81
Tabela 45.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania TDF vs ADV	82
Tabela 46.	Wyniki analizy podstawowej dla porównania TDF vs ADV	83
Tabela 47.	Zestawienie wyników całkowitych jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TDF vs ADV	85
Tabela 48.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ADV – QALY	87
Tabela 49.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania TDF vs ADV – LY	89
Tabela 50.	Porównanie wyników opracowanego modelu i odnalezionych analiz ekonomicznych	92
Tabela 51.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	101
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie Medline	114
Tabela 53.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazach NICE, SMC oraz NHS	114
Tabela 54.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie ISPOR	115
Tabela 55.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie CADTH	115
Tabela 56.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie AOTM	115
Tabela 57.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie PBAC	115
Tabela 58.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowaniem rejestru analiz ekonomicznych CEAR	115
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline	117
Tabela 60.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w rejestrze CEAR	118
Tabela 61.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie	120
Tabela 62.	Strategia wyszukania danych dotyczących postępowania w kolejnych liniach leczenia zastosowana w bazie Medline	123
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących kosztów leczenia powikłań WZW B w Polsce	124
Tabela 64.	Strategia wyszukania danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań przewlekłego WZW B oraz zgonów zastosowana w bazie Medline	125
Tabela 65.	Charakterystyka publikacji nieuwzględnionych w analizie występowania powikłań i śmiertelności	127
Tabela 66.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	129
Tabela 67.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	135

14. ANEKS

14.1. Analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego tj. leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B przeszukano bazę Medline przez Pubmed, bazy ISPOR, CADTH, NICE, SMC, AOTM, NHS, PBAC oraz rejestr analiz ekonomicznych CEAR.

Przeszukania przeprowadzono w dniach 10 i 14 października 2013 roku. Zastosowaną strategię przeszukania w bazie Medline przedstawiono w Tabeli 52, strategię w pozostałych bazach znajdują się w kolejnych tabelach (Tabela 53– Tabela 58).

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#6	#3 AND #4 AND #5	534
#5	(tenofovir OR Viread OR lamivudine OR Zeffix OR Lamivudine Teva OR entecavir OR Baraclude OR adefovir OR Hepsera)	10 742
#4	econ* OR economic OR "cost-benefit" OR "cost benefit" OR "cost-consequences" OR "cost consequences" OR "cost minimisation" OR "cost minimisation" OR "cost-minimization" OR "cost minimization" OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "decision tree" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "economic review" OR model OR models OR „cost analysis" OR „costs analysis"	3 019 235
#3	#1 OR #2	76 100
#2	HBV	27 224
#1	„hepatitis b"	74 196
Data wyszukiwania: 10 października 2013 roku		

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazach NICE, SMC oraz NHS

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	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")	72*	9	45
Data wyszukiwania: 14 października 2013 roku				

*wyszukiwanie przeprowadzone z zawężeniem do analizowanych substancji czynnych

Tabela 54.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie ISPOR

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	HBV and Cost Studies	66
#2	"Hepatitis b" and Cost Studies	98
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

Tabela 55.
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"	24
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowana w bazie AOTM

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	wirusowe zapalenie wątroby	63
#2	wzw	0
#3	HBV	0
#4	hepatitis b	0
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

Tabela 57.
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 tenofovir	42
#2	"hepatitis b" economic lamivudine	21
#3	"hepatitis b" economic adefovir	23
#4	"hepatitis b" economic entecavir	16
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

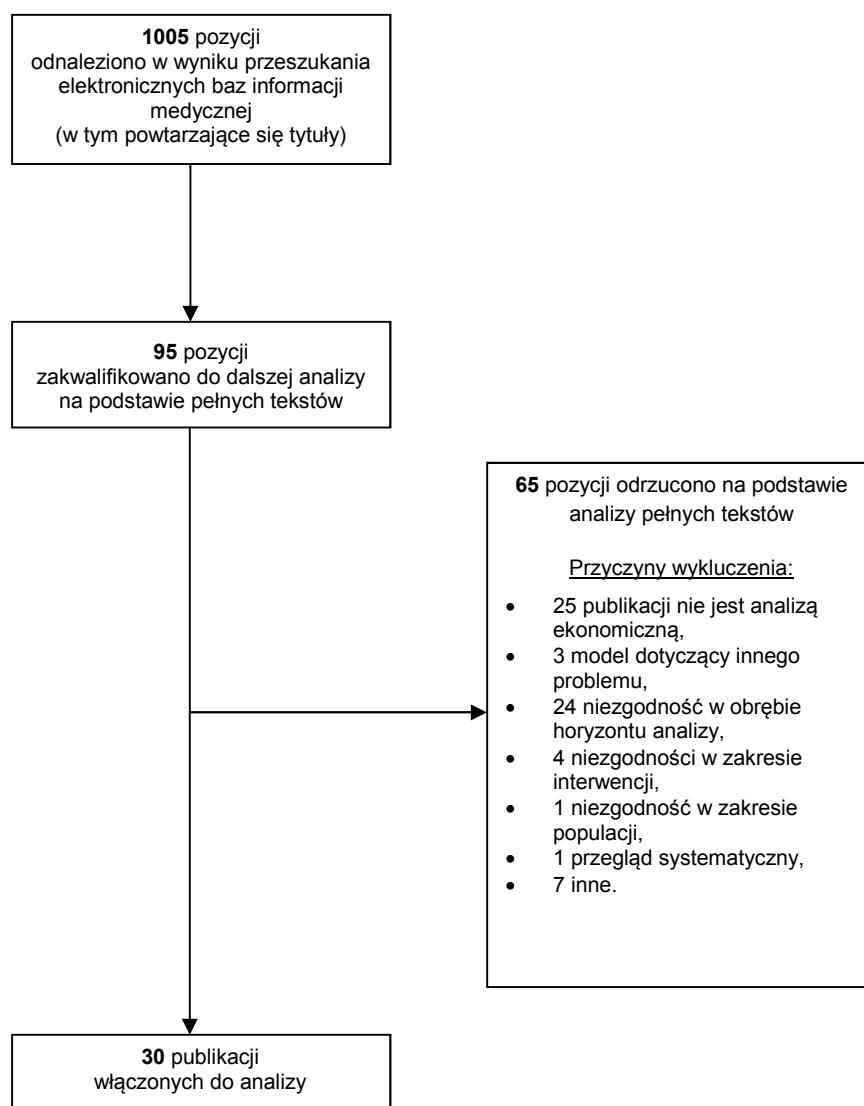
Tabela 58.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z WZW B zastosowaniem rejestru analiz ekonomicznych CEAR

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hepatitis b	64
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy Medline, rejestru CEAR, baz ISPOR, CADTH, NICE, SMC, AOTM, NHS, PBAC oraz niesystematycznego przeszukania zasobów internetowych odnaleziono łącznie 1005 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie w oparciu o cytowane źródła nieodnalezione na wcześniejszych etapach przeszukania. Do dalszej analizy włączono łącznie 95 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania pozwoliła na wyodrębnienie 30 analiz. Na poniższym rysunku (Rysunek 2) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W rozdziale 14.6 opisano wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu.

Rysunek 2.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego WZW B



14.2. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW B przeszukano bazę Medline przez PubMed [147] oraz rejestr analiz ekonomicznych CEAR.

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukanie przeprowadzono dnia 14 października 2013 roku.

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#22	#12 AND #20 AND #21	80
#21	Search (HBV OR "hepatitis b")	76 119

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	553 685
#19	Search (eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol)	3 663
#18	Search (sf-36 OR "sf 36")	12 303
#17	Search (sf-6D OR "sf 6D")	358
#16	Search tto	591
#15	Search "time trade off"	742
#14	Search "standard gamble"	538 963
#13	Search HUI-3	51
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	315 532
#11	Search HRQOL	6 953
#10	Search HRQL	2 253
#9	Search qly	8
#8	Search qualy	33
#7	Search QALY	9 079
#6	Search "quality adjusted life years"	7 795
#5	Search qol	18 382
#4	Search quality-of-life	207 549
#3	Search quality of life	207 549
#2	Search utilities	3 896
#1	Search utility	110 754
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

Strategię wyszukania zastosowaną w rejestrze CEAR przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukanie przeprowadzono 14 października 2013 roku.

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w rejestrze CEAR

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hepatitis b	64
Data wyszukania: 14 października 2013 roku		

Przeprowadzone przeszukanie w bazie Medline oraz rejestrze CEAR pozwoliło na odnalezienie łącznie 144 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty badań. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie w oparciu o cytowane źródła we wcześniej odnalezionych publikacjach, których nie odnaleziono we wcześniejszych etapach przeszukania. Ponadto przejrzano analizy ekonomiczne odnalezione w ramach przeprowadzonego

przeszukania (rozdz. 14.1). Odnaleziono w ten sposób pięć publikacji, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przewlekłym WZW B (Crowley 2000 [135], Dusheiko 1995 [148], Hulstaert 2013 [103], Mosegiu 2013 [149], Ong 2008 [106]) oraz jedną analizę dotyczącą użyteczności stanów zdrowia w związku z przeszczepem wątroby (Ratcliffe 2002 [107]). Łącznie do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 52 pozycje.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania pozwoliła na wyodrębnienie 18 badań, na podstawie których określono relację pomiędzy parametrami klinicznymi a użytecznością stanów zdrowia. Poniżej (Rysunek 3) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 61) przedstawiono szczegółową charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

Rysunek 3.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia

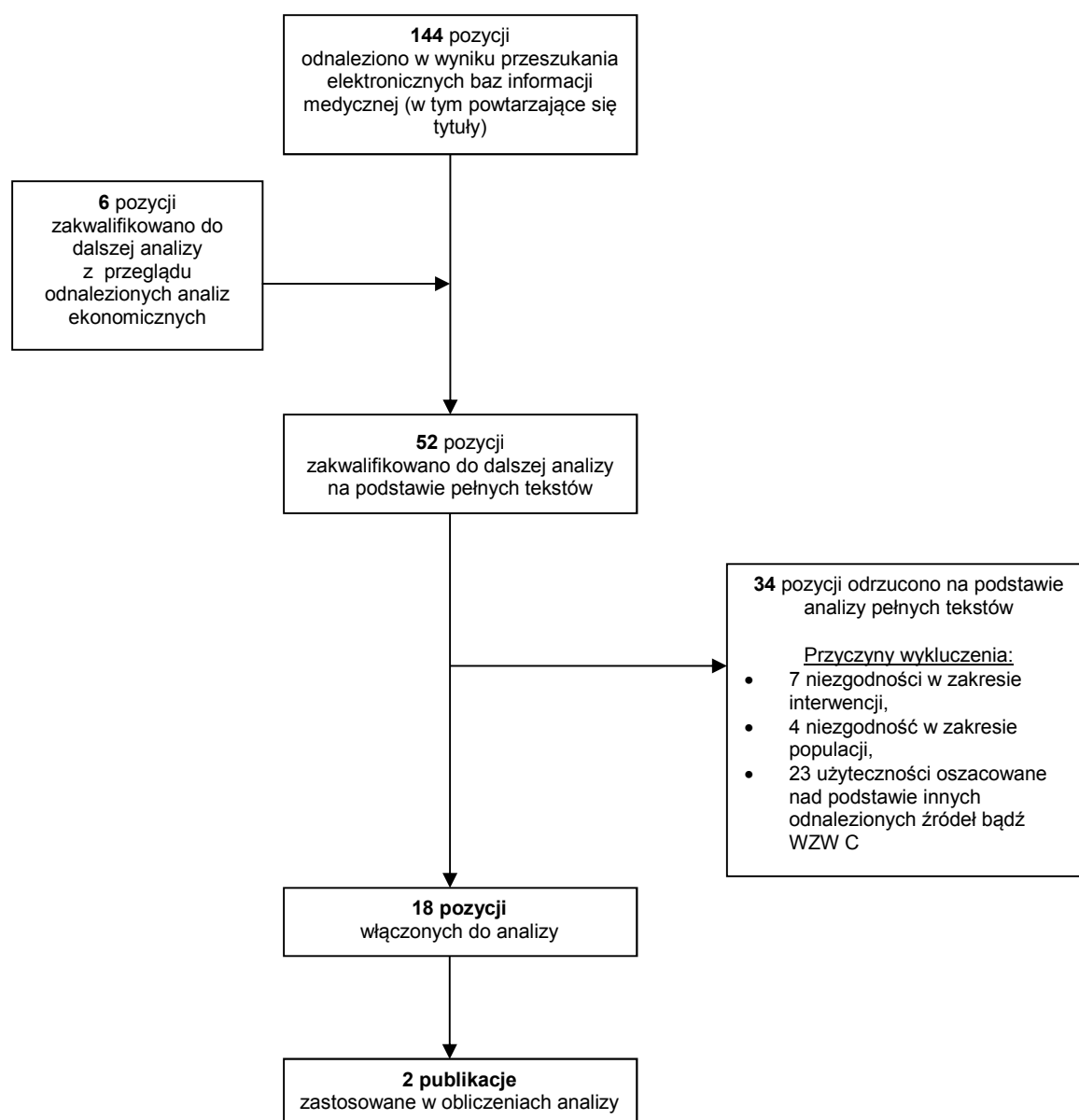


Tabela 61.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Abdo 2012 [150]	SF-36	107	Arabia Saudyjska	Cel badania: Porównanie jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz WZW C. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B oraz WZW C	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (w analizie zastosowano użyteczności oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Bondini 2007 [151]	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 w 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 [135]	Panel ekspercki	4	Australia	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności stosowania LAM u pacjentów z przewlekłym WZW B	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Dan 2008 [152]	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 [148]	Panel ekspercki	x	Wielka Brytania	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α u pacjentów z WZW B lub WZW C	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Galant 2012 [153]	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).
Hulstaert 2013 [103]	EQ-5D	527	Belgia	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania TDF oraz ETV u pacjentów z przewlekłym WZW B	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	Sposób pomiaru	Liczebność próby (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Kim 2012 [104]	EQ-5D CLDQ	4078	Korea	<p>Cel badania: ocena zmiany jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW B, u których zastosowano pierwsza linię leczenia AN lub wdrożono leczenie ratunkowe.</p> <p>Uwaga: wyniki prezentowane dla populacji pacjentów z WZW B łącznie, bez podziału na stany chorobowe, takie jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy.</p>	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.
Levy 2008 [105]	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, 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 [154]	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.
Mosegui 2013 [149]	Panel ekspercki	x	Brazylia	<p>Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania TDF, ETV, ADA oraz INF u pacjentów z WZW B bez marskości wątroby.</p>	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności.
Ong 2008 [106]	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, przewlekłe 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.

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby (dot. WZW B)	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Pwu 2002 [155]	Panel ekspercki, TTO	12	Tajwan	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α u pacjentów z przewlekłym WZW B.	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności.
Ratcliffe 2002 [107]	SF-36, EQ-5D	455	UK	Cel publikacji: ocena jakości życia zależnej od zdrowia przed i po transplantacji wątroby. Populacja: pacjenci, którzy przeszli przeszczep wątroby.	W badaniu oceniono użyteczności stanów zdrowia związanych z przeszczepem wątroby niezależnie od przyczyny przeszczepu. Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy. Odnalezione źródła danych pozwoliły na spójne oszacowanie użyteczności (zestaw użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia na podstawie tego samego źródła danych).
ul Hag 2012 [156]	EQ-5D	390	Pakistan	Cel badania: ocena jakości życia pacjentów z WZW B w zależności od wieku, płci, wykształcenia, dochodów oraz miejsca zamieszkania (wieś/miasto).	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach. Prezentowane wartości użyteczności dotyczyły pacjentów z WZW B łącznie, bez podziału na poszczególne stany zdrowia rozważane w niniejszej analizie.
Wang 2012 [157]	SF-36, QLICD-CH	330	Chiny	Cel badania: ocena jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW B oraz identyfikacja czynników mających wpływ na jakość życia	Badanie nie zostało uwzględnione w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (w analizie zastosowano użyteczności oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Wong 1995 [158]	Panel ekspercki	7	USA	Cel publikacji: analiza kosztów-użyteczności stosowania interferonu α 2b u pacjentów z WZW B oraz HBeAg(+).	Badanie nieuwzględnione w obliczeniach ze względu na odmienne metody pomiaru użyteczności (w analizie użyteczności zostały oszacowane metodą EQ-5D oraz SG).
Woo 2012 [108]	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.

14.3. Postępowanie w kolejnych liniach leczenia

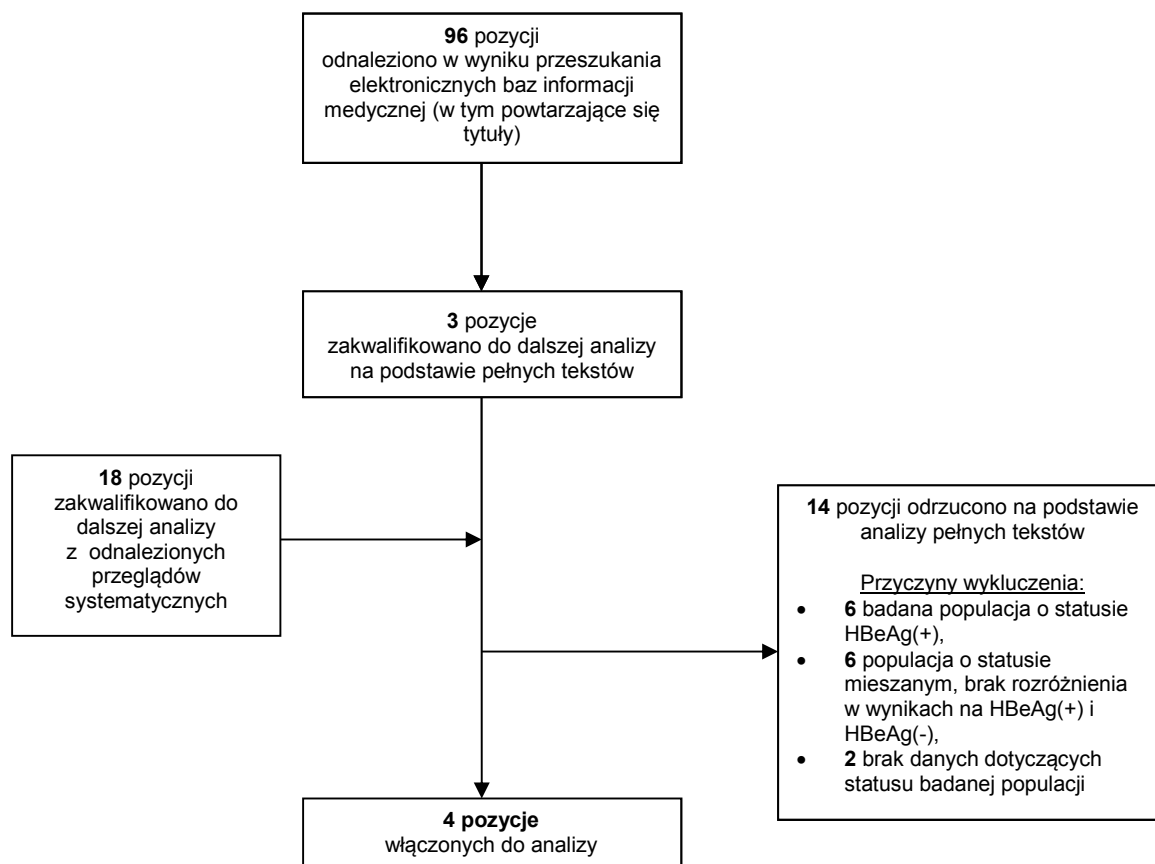
W celu identyfikacji badań pozwalających na oszacowanie efektywności terapii w kolejnych liniach leczenia pacjentów z przewlekłym WZW B przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline przez PubMed. Przeszukanie zawężone zostało do badań wtórnych przeprowadzonych w sposób systematyczny. Zastosowaną strategię przedstawiono poniżej. Przeszukanie przeprowadzono 28 października 2013 roku.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących postępowania w kolejnych liniach leczenia zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#6	#1 AND #4 AND #5	96
#5	#2 OR #3	85 173
#4	(systematic AND review) OR metaanalysis	184 370
#3	hepatitis AND b	83 438
#2	HBV	27 331
#1	tenofovir OR Viread OR lamivudine OR Zeffix OR Lamivudine Teva OR entecavir OR Baraclude OR adefovir OR Hepsera	10 792

W wyniku przeszukania odnaleziono 96 przeglądów systematycznych. Przeglądy te zostały poddane niezależnej ocenie przez dwóch analityków na poziomie tytułów i abstraktów. Do analizy pełnych tekstów włączono 3 przeglądy. Selekcja na poziomie pełnych tekstów pozwoliła na wyodrębnienie 18 badań, na podstawie których oszacowano efektywność terapii w kolejnych liniach leczenia. Na poniższym rysunku (Rysunek 4) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac.

Rysunek 4.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego postępowania w kolejnych liniach leczenia



14.4. Dane kosztowe

W celu odnalezienia danych kosztowych dotyczących leczenia powikłań WZW B w Polsce przeprowadzono przeszukanie bazy Medline przez Pubmed. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 23 października 2013 roku.

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących kosztów leczenia powikłań WZW B w Polsce

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#8	#8 AND Poland	2
#7	#1 AND #2 AND #6	203
#6	#3 OR #4 OR #5	357 155
#5	hepatocellular carcinoma	69 585
#4	liver transplant	77 691
#3	cirrhosis	241 751
#2	chronic hepatitis	63 770
#1	treatment costs	104 200

Data wyszukania: 23 października 2013

14.5. Powikłania choroby i śmiertelność

W celu odnalezienia danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań oraz śmiertelności związanych z przewlekłym WZW B przeprowadzone zostało systematyczne przeszukanie bazy Medline przez PubMed. Z uwagi na dużą dostępność danych, przegląd obejmował badania wtórne przeprowadzone w sposób systematyczny. Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono poniżej. Przeszukanie przeprowadzono 15 października 2013 roku.

Tabela 64.
Strategia wyszukania danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań przewlekłego WZW B oraz zgonów zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#10	#1 AND #6 AND #10	85
#9	#3 OR #7 OR #8	1 210 768
#8	#6 AND #2	22 615
#7	#4 AND #2	97 122
#6	Search ("systematic review" OR "systematic reviews")	48 377
#5	Search ("liver transplantation" OR "liver transplant")	52 002
#4	Search ((((((liver OR hepatic) AND (cirrhosis OR cirrhosos)) OR ((liver OR hepatic) AND (fibrosis OR fibroses)))) OR CC OR DC OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)))	32 7502
#3	Search (rebound OR relapse OR reactivation OR regression OR reverse OR recrudescence OR recurrence OR bout OR backset OR set-back)	1 117 564
#2	Search (rate OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression OR risk OR morbidity)	4 505 973
#1	Search (HBV OR (hepatitis AND b))	85 052
Data wyszukania: 15 października 2013 roku		

W wyniku przeszukania odnaleziono 85 przeglądów systematycznych. Przeglądy te zostały poddane niezależnej ocenie przez dwóch analityków na poziomie tytułów i abstraktów. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie 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 11 przeglądów. Do dalszej analizy włączono 4 przeglądy, na podstawie których wyodrębniono 73 badań poddanych analizie.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów pozwoliła na wyodrębnienie 33 badań, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa powikłań choroby oraz śmiertelności pacjentów z przewlekłym WZW B. Na poniższym rysunku (Rysunek 5) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 65) przedstawiono charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

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

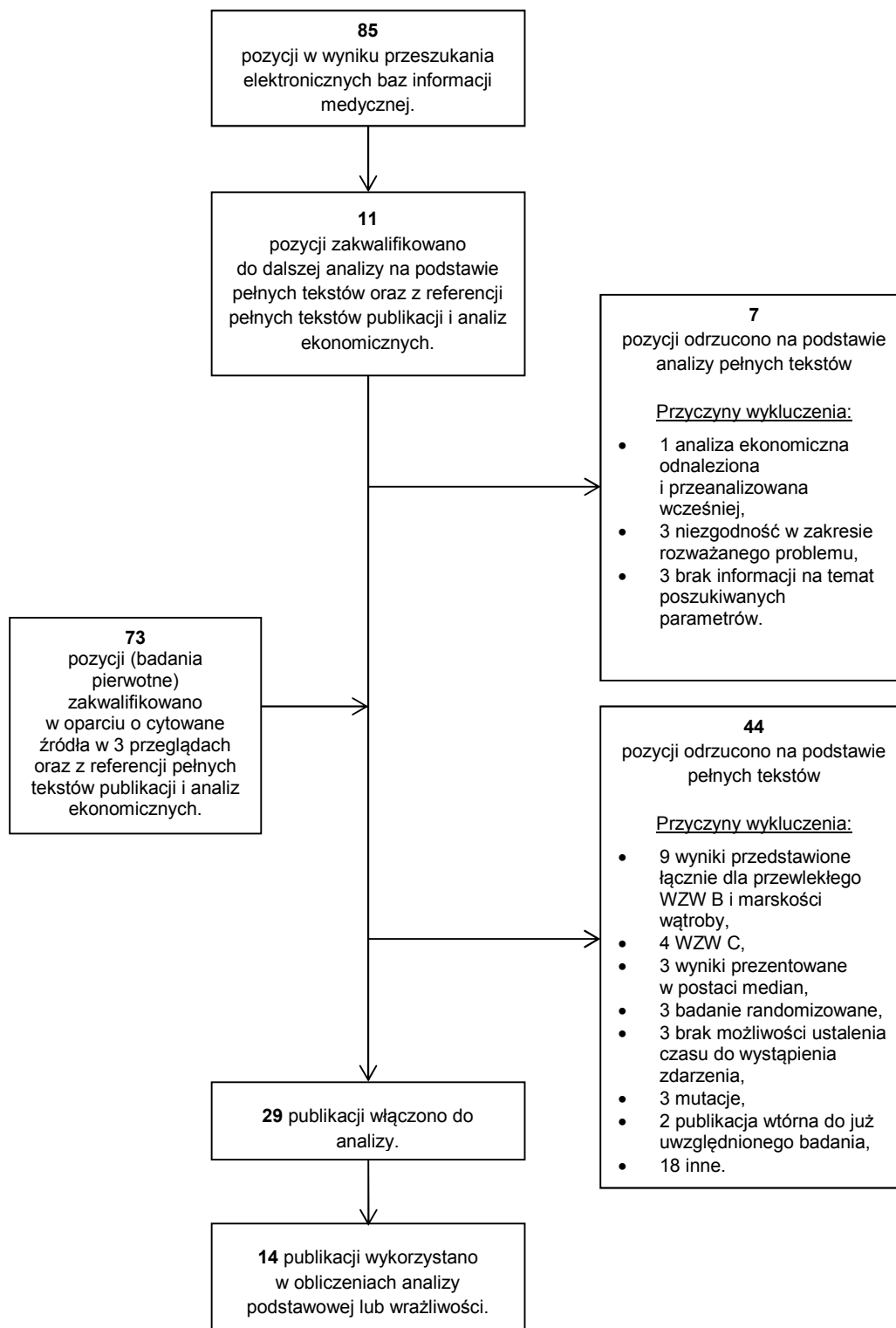


Tabela 65.
Charakterystyka publikacji nieuwzględnionych w analizie występowania powikłań i śmiertelności

Punkt końcowy	Badanie	Status HBeAg	Państwo	Liczebność próby	Charakterystyka	Przyczyna nieuwzględnienia w obliczeniach
	Chu 2004 [159]	ujemny	Tajwan	240	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.	Brak danych pozwalających na zróżnicowanie zapadalności na CC ze względu na poziom HBV DNA.
	Hsu 2002 [160]	ujemny	Tajwan	62	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(-).	W badaniu prezentowano krzywe przeżycia, zgodnie z przyjętą metodyką w analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano badania, w których raportowano liczbę przypadków w czasie badania.
HBV->CC	Liaw 1988 [161]	ujemny	Chiny	175	Cel badania: ocena rozwoju marskości wątroby u pacjentów z WZW B. Populacja: pacjenci z WZW B, w analizie uwzględniono tylko pacjentów HBeAg(-).	Brak danych pozwalających na zróżnicowanie zapadalności na CC ze względu na poziom HBV DNA.
	Park 2007 [162]	ujemny	Korea	52 (66)	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.	Brak danych pozwalających na zróżnicowanie zapadalności na CC ze względu na poziom HBV DNA.
	Yu 1997 [80]	dodatni i ujemny	Tajwan	1506	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.	W badaniu opisano współczynnik ryzyka względnego występowania CC w zależności od statusu HBeAg natomiast nie raportowano liczby przypadków CC.
HBV->zgon	Chen 2005 [163]	dodatni i ujemny	Chiny	83 794	Cel badania: ocena ryzyka zgonu u pacjentów w WZW B niezwiązanego z chorobami wątroby i HCC. Populacja: osoby z przewlekłym WZW B.	W badaniu nie rozróżniono pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA.

Punkt końcowy	Badanie	Status HBeAg	Państwo	Liczebność próby	Charakterystyka	Przyczyna nieuwzględnienia w obliczeniach
CC->DC	Di Marco 2004 [69]	mieszany	Włochy	303	Cel badania: ocena wpływu terapii lamiwudyną na relację między odpowiedzią wirusologiczną a wynkami klinicznymi. Populacja: pacjenci z WZW B z marskością wątroby lub bez, w analizie uwzględniono pacjentów z CC.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Liaw 1989 [164]	mieszany	Chiny	76	Cel badania: ocena naturalnego przebiegu marskości wątroby. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B, u których zdiagnozowano CC.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Xu 2003 [79]	mieszany	Chiny	34	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.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
CC->HCC	Beasley 1988 [165]	mieszany	Tajwan	40	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.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Chiaramonte 1999 [166]	mieszany	Włochy	66	Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci z marskością wątroby, w analizie uwzględniono tylko podgrupę pacjentów z WZW B.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Di Marco 2004 [69]	mieszany	Włochy	303	Cel badania: ocena wpływu terapii lamiwudyną na relację między odpowiedzią wirusologiczną a wynkami klinicznymi. Populacja: pacjenci z WZW B z marskością wątroby lub bez, w analizie uwzględniono pacjentów z CC.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Ikeda 1998 [167]	mieszany	Japonia	313	Cel badania: ocena wpływu długoterminowego stosowania interferonu na możliwość wystąpienia HCC. Populacja: pacjenci z przewlekłym WZW B i marskością wątroby.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Kato 1994 [168]	mieszany	Japonia	87	Cel badania: ocena ryzyka wystąpienia HCC u pacjentów z marskością wątroby. Populacja: pacjenci z CC bez wcześniejszego rozpoznania HCC, w analizie uwzględniono tylko pacjentów HBsAg(+).	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Kilic 2008 [169]	mieszany	Turcja	68	Cel badania: ocena długoterminowych efektów (przeżycia) związanych ze stosowaniem lamiwudyny. Populacja: pacjenci z WZW B, HBeAg(-) i marskością wątroby, bez HCC.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.
	Kobayashi 2006 [170]	mieszany	Japonia	113	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.	W badaniu nie rozróżniono wyników ze względu na status HBeAg.

Punkt końcowy	Badanie	Status HBeAg	Państwo	Liczebność próby	Charakterystyka	Przyczyna nieuwzględnienia w obliczeniach
CC->zgon	Beasley 1988 [165]	mieszany	Tajwan	40	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.	Ryzyko zgonu oceniano w grupie mężczyzn zatrudnionych w strefie budżetowej. Wg autorów badania osoby takie charakteryzują się lepszym zdrowiem niż populacja ogólna (a więc ryzyko zgonu może być zaniżone).
	Kilic 2008 [169]	mieszany	Turcja	68	Cel badania: ocena długoterminowych efektów (przeżycia) związanych ze stosowaniem lamiwudyny. Populacja: pacjenci z WZW B, HBeAg(-) i marskością wątroby, bez HCC.	W badaniu nie było możliwe wykluczenie zgonów spowodowanych przez HCC
	Kobayashi 2006 [170]	mieszany	Japonia	113	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.	W badaniu nie było możliwe wykluczenie zgonów spowodowanych przez HCC.

14.6. Parametry modelu

Tabela 66.
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	111 381 zł	-	-	-	-	Próg opłacalności w warunkach polskich

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
AcceptabilityCurvMaxQALY	500 000 zł	-	-	-	-	Maksymalna wartość proggu 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	12,16%	0,38%	Beta	896,64	6476,36	Odsetek pacjentów z CC w momencie rozpoczęcia leczenia
PriceTDF	████████	-	-	-	-	Cena zbytu netto za opakowanie tenofowiru
CostsTDF	████████	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii TDF
CostsLAM	779,67	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii LAM
CostsADV	5 849,92	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii ADV
CostsETV	5 397,26	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznej terapii ETV
CostsAN	5 459,93	-	-	-	-	Średni koszt 3-miesięcznej terapii AN w II linii leczenia
CostsADVLAM	8 579,73	-	-	-	-	Średni koszt 3-miesięcznej terapii AN w III linii leczenia
CostsMonitoringTDF	585,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii TDF
CostsMonitoringLAM	624,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii LAM
CostsMonitoringADV	585,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii ADV
CostsMonitoringETV	585,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania terapii ETV
CostsMonitoringAN	585,00 zł	-	-	-	-	Średni koszt monitorowania 3-miesięcznej terapii II linii
CostsMonitoringADV_LAM	624,00 zł	-	-	-	-	Średni koszt monitorowania 3-miesięcznej terapii III linii
CostsMonitoringRemission	85,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania pacjenta w stanie remisji
CostsMonitoringNoTreatment	24,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego monitorowania pacjenta, u którego wyczerpały się możliwości terapeutyczne

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
CostsCC	720,31 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia CC
CostsDC	7 474,00 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia DC
CostsHCC	10 674,13 zł	-	-	-	-	Koszt 3-miesięcznego leczenia HCC
CostsLT	200 000,00 zł	-	-	-	-	Koszt przeprowadzenia LT
CostPostLTFirst	9 341,38 zł	-	-	-	-	Koszty leczenia pacjenta w pierwszym roku po LT
CostsPostLTSubsequent	7 435,13 zł	-	-	-	-	Roczny koszt leczenia pacjenta po pierwszym roku od LT
ProbabilityRecurrence3Months	26,91%	2,56%	Beta	81	219	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w okresie pierwszych 3 miesięcy po przerwaniu leczenia
ProbabilityRecurrence6Months	16,01%	1,86%	Beta	62	326	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby w okresie od 3. do 6. miesiąca po przerwaniu leczenia
ProbabilityRecurrence12Months	13,86%	1,75%	Beta	54	334	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie od 6. do 12. miesiąca po przerwaniu leczenia
ProbabilityRecurrenceSubsequent Years	1,30%	0,79%	Beta	3	202	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie powyżej 12. miesiąca od przerwania leczenia
ProbabilityCC_Undetectable	0,08%	0,09%	Beta	1	867	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia CC u pacjenta z niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityCC_Detectable	0,25%	0,10%	Beta	7	2705	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia CC u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDC	0,40%	0,52%	Beta	1	142	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia DC w przebiegu CC
ProbabilityHCC_Undetectable	0,01%	0,04%	Beta	0	803	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjenta z niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityHCC_Detectable	0,06%	0,05%	Beta	2	2708	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityHCC_CC	0,56%	0,62%	Beta	1	142	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w przebiegu CC
ProbabilityHCC_DC	0,90%	0,84%	Beta	1	123	Kwartalne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w przebiegu DC
ProbabilityLT	0,07%	0,15%	Beta	0	299	Kwartalne prawdopodobieństwo przeprowadzenia LT

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
ProbabilityDeath_Undetectable	0,15%	0,13%	Beta	1	871	Kwartalna śmiertelność w przewlekłym WZW B i niewykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDeath_Detectable	0,12%	0,07%	Beta	3	2776	Kwartalna śmiertelność w przewlekłym WZW B i wykrywalnym HBV DNA
ProbabilityDeathCC	0,44%	0,80%	Beta	0	68	Kwartalna śmiertelność w przebiegu CC
ProbabilityDeathDC	5,45%	3,95%	Beta	2	30	Kwartalna śmiertelność w przebiegu DC
ProbabilityDeathHCC	4,32%	0,36%	Beta	140	3109	Kwartalna śmiertelność w przebiegu HCC
ProbabilityDeathLT	6,60%	0,79%	Beta	66	933	Kwartalna śmiertelność okołoperacyjna w trakcie LT
ProbabilityDeathPostLT	1,14%	0,08%	Beta	223	19350	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”
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 TDF	53,90%	2,58%	Beta	200	171,04	Efektywność leczenia TDF (po 3 miesiącach)
Month6 TDF	82,62%	1,96%	Beta	307	64,47	Efektywność leczenia TDF (po 6 miesiącach)
Month9 TDF	86,18%	1,96%	Beta	275	46,91	Efektywność leczenia TDF (po 9 miesiącach)
Month12 TDF	89,73%	1,34%	Beta	523	69,90	Efektywność leczenia TDF (po 12 miesiącach)
Month3 LAM	0,58	0,24	LogNormal	-0,55	0,24	Efektywność leczenia LAM względem TDF (po 3 miesiącach)
Month6 LAM	0,91	0,11	LogNormal	-0,10	0,11	Efektywność leczenia LAM względem TDF (po 6 miesiącach)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
Month9 LAM	0,91	0,11	LogNormal	-0,10	0,11	Efektywność leczenia LAM względem TDF (po 9 miesiącach)
Month12 LAM	0,78	0,08	LogNormal	-0,25	0,08	Efektywność leczenia LAM względem TDF (po 12 miesiącach)
Month3 ADV	0,53	0,16	LogNormal	-0,64	0,16	Efektywność leczenia ADV względem TDF (po 3 miesiącach)
Month6 ADV	0,58	0,09	LogNormal	-0,54	0,09	Efektywność leczenia ADV względem TDF (po 6 miesiącach)
Month9 ADV	0,68	0,07	LogNormal	-0,39	0,07	Efektywność leczenia ADV względem TDF (po 9 miesiącach)
Month12 ADV	0,68	0,07	LogNormal	-0,39	0,07	Efektywność leczenia ADV względem TDF (po 12 miesiącach)
Month3 ETV	0,91	0,13	LogNormal	-0,10	0,13	Efektywność leczenia ETV względem TDF (po 3 miesiącach)
Month6 ETV	0,99	0,07	LogNormal	-0,01	0,07	Efektywność leczenia ETV względem TDF (po 6 miesiącach)
Month9 ETV	1,00	0,04	LogNormal	0,00	0,04	Efektywność leczenia ETV względem TDF (po 9 miesiącach)
Month12 ETV	1,00	0,04	LogNormal	0,00	0,04	Efektywność leczenia ETV względem TDF (po 12 miesiącach)
Month3 second line	35,19%	6,50%	Beta	19	34,35	Efektywność leczenia II linii AN (po 3 miesiącach)
Month6 second line	46,27%	6,09%	Beta	31	35,46	Efektywność leczenia II linii AN (po 6 miesiącach)
Month9 second line	67,74%	8,40%	Beta	20	9,68	Efektywność leczenia II linii AN (po 9 miesiącach)
Month12 second line	66,47%	3,65%	Beta	110	55,66	Efektywność leczenia II linii AN (po 12 miesiącach)
Month3 third line	28,41%	4,81%	Beta	25	62,28	Efektywność leczenia III linii AN (po 3 miesiącach)
Month6 third line	45,61%	4,66%	Beta	52	61,46	Efektywność leczenia III linii AN (po 6 miesiącach)
Month9 third line	70,97%	8,15%	Beta	21	8,71	Efektywność leczenia III linii AN (po 9 miesiącach)
Month12 third line	72,40%	2,28%	Beta	277	105,72	Efektywność leczenia III linii AN (po 12 miesiącach)
First quarter TDF	0,00%	0,00%	Beta	-	-	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
First quarter LAM	3,45%	0,74%	Beta	21	581	
First quarter ADV	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
First quarter ETV	0,12%	0,24%	Beta	0	210	
First quarter second line	0,00%	0,00%	Beta	-	-	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Param1	Param 2	Opis
First quarter third line	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
First year TDF	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
First year LAM	22,33%	1,70%	Beta	134	468	
First year ADV	0,00%	0,00%	Beta	-	-	Półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszym roku terapii
First year ETV	2,39%	1,05%	Beta	5	205	
First year second line	8,29%	4,60%	Beta	3	32	
First year third line	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
Subsequent years TDF	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
Subsequent years LAM	40,34%	4,21%	Beta	54	81	
Subsequent years ADV	10,69%	2,28%	Beta	19	163	Półroczne prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w kolejnych latach terapii
Subsequent years ETV	0,00%	0,00%	Beta	-	-	
Subsequent years second line	13,25%	8,75%	Beta	2	12	
Subsequent years third line	2,29%	2,99%	Beta	1	23	

14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 67.
Odnalezione 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 [118] CEA	Pacjenci z Przewlekłym WZW B, bez marskości wątroby	1. LAM 2. INFα 3. PegINF	40 lat, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Brazylia)	5%	Średnie LY	
							Pacjenci HBeAg(+): 1. 13,58 2. 14,25 3. 14,46	Pacjenci HBeAg(-): 1. 12,67 2. 13,12 3. 12,93
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC w ciągu 10 lat:	
							Pacjenci HBeAg(+): 1. 18 2. 15 3. 14	Pacjenci HBeAg(-): 1. 26 2. 22,7 3. 23,3
Buti 2009 [134] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, 40-letni	1. Brak leczenia 2. LAM 3. ADV 4. ETV 5. LdT 6. TDF	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Hiszpania)	3%	Średnie QALY	
							Pacjenci HBeAg(+): 1. 13,69 2. 14,67 3. 14,68 4. 15,21 5. 14,96 6. 15,43	Pacjenci HBeAg(-): 1. 12,48 2. 14,30 3. 14,21 4. 16,11 5. 15,47 6. 16,28
							Średnie LYG	
							Pacjenci HBeAg(+): 1. 16,70 2. 17,65 3. 17,67 4. 18,18 5. 17,94 6. 18,39	Pacjenci HBeAg(-): 1. 15,69 2. 17,44 3. 17,36 4. 19,13 5. 18,72 6. 19,28

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horizont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki	
Crowley 2000 [135] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez marskości wątroby, nieleczeni wcześniej interferonami	1. LAM lub INF α lub brak leczenia 2. INF α lub brak leczenia 3. Brak leczenia	1 rok + 69 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne + model Markowa	Perspektywa płatnika (Australia)	5%	Model jednoroczny	Model Markowa
							Odsetek pacjentów z serokonwersją HBeAg: 1. 24,2 2. 12,9 3. 9,0	Różnice LYG: 1. vs 2. 1,14 1. vs 3. 0,19 2. vs 3. 1,33
Crowley 2002 [136] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez marskości wątroby, nieleczeni wcześniej interferonami	1. LAM lub INF α lub brak leczenia 2. INF α lub brak leczenia 3. Brak leczenia	1 rok + 69 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne + model Markowa	Perspektywa płatnika (Australia)	5%	Model jednoroczny	Model Markowa
							Odsetek pacjentów z serokonwersją HBeAg: 1. 24,2 2. 12,9 3. 9,0	Różnice QALY: 1. vs 2. 0,98 1. vs 3. 0,19 2. vs 3. 1,17
Dakin 2010 [95] 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	
							1. 9,18 2. 9,56 3. 10,68	1. 11,17 2. 11,19 3. 11,19

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki									
							Średnie QALY pacjenci z marskością wątroby	Średnie QALY pacjenci bez marskości wątroby								
Dakin 2011 [122] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B, bez HIV, DC i HCC,	1. Brak leczenia	33 lata, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Kanada)	5%	1.	4,59	1.	7,96						
		2. LAM, brak leczenia					2.	5,18	2.	8,26						
		3. LAM, TDF					3.	6,32	3.	9,04						
		4. TDF, LAM					4.	6,85	4.	9,37						
		5. TDF, TDF+LAM					5.	6,87	5.	9,39						
		6. TDF, TDF+LAM, ETV					6.	6,87	6.	9,39						
		7. TDF, brak leczenia					7.	-	7.	-						
		8. TDF+LAM, brak leczenia					8.	-	8.	-						
		Średnie QALY, pacjenci z lekoopornością na LAM							1.	7,25	5.	8,76				
												2.	-	6.	-	
						3.	-	7.	8,60							
						4.	-	8.	8,77							
Enriquez 2007 [123] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B w fazie tolerancji immunologicznej, 40-letni	1. Brak leczenia	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (USA)	3%	Średnie QALY									
		2. LAM					Mężczyźni		Kobiety							
							1.	16,09	1.	18,586						
							2.	17,10	2.	19,130						
Giraldo 2012 [124] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. ETV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Wenezuela)	3%	Średnie QALY									
		2. PegINF					1.	18,25								
							2.	18,12								
He 2012 [171] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), 34-letni, bez marskości i innych komplikacji, uprzednio nieleczeni	1. LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Kanada)	5%	Średnie LY		Średnie QALY							
		2. LdT					1.	15,35	1.	11,11						
		3. ETV					2.	15,68	2.	11,45						
		4. TDF					3.	15,82	3.	11,57						
							4.	15,90	4.	11,86						

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki							
Iannazzo 2013 [137] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. TDF w WZW B	Dożywotni	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Włochy)	3,5%	Średnie LY							
		2. TDF w CC					1. 21,97	1. 14,97						
		3. ETV w WZW B					2. 17,76	2. 11,97						
		4. ETV w CC					3. 21,96	3. 14,96						
		5. Peg-INF+TDF WZW B					4. 17,76	4. 11,97						
		6. Peg-INF+TDF CC					5. 21,65	5. 15,29						
		7. Peg-INF+ETV WZW B					6. 18,81	6. 13,27						
		8. Peg-INF+ETV CC					7. 21,68	7. 15,31						
							8. 18,81	8. 13,27						
		ICER dla QALY							5. vs 1. dominuje	1. vs 2. 11 796,75				
							6. vs 2. 1152,43	5. vs 6. 12 117,99						
							7. vs 3. dominuje	3. vs 4. 20 222,34						
							8. vs 4. dominuje	7. vs 8. 20 778,43						
Jones 2010 [126] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B	1. Brak leczenia	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (UK)	3,5%	Średnie QALY							
		2. LAM, brak leczenia					1. 16,81	4. 19,57						
		3. LAM, TDF					2. 17,42	5. 19,60						
		4. TDF, LAM					3. 18,84	6. 19,60						
		5. TDF, TDF+LAM												
		6. TDF, TDF+LAM, ETV												
Kanwal 2005 [127] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, podniesionym poziomem ALT i bez marskości wątroby	1. Brak leczenia	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (USA)	0%	Średnie QALY							
		2. INF					Pacjenci HBeAg(+):							
		3. LAM					1. 10,85	1. 7,75						
		4. ADV					2. 11,60	2. 9,25						
		5. ADV po stwierdzeniu lekooporności LAM					3. 11,80	3. 9,30						
							4. 12,60	4. 11,10						
							5. 12,70	5. 11,00						
		ICER dla QALY							1. vs 2. 19 731	4. vs 3. Zdominowane				
									2. vs 3. 25 626	przez 3.				
									4. vs 2. Zdominowane	5. vs 3. Zdominowane				
							przez 2.	przez 3.						
							5. vs 2. Zdominowane	6. vs 3. Zdominowane						
							przez 2.	przez 3.						
Kanwal 2006 [128] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B z marskością 50-letni	1. Brak leczenia	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny) (USA)	3%	ICER dla QALY							
		2. ADV					1. vs 2. 19 731	4. vs 3. Zdominowane						
		3. ETV					2. vs 3. 25 626	przez 3.						
		4. LAM					4. vs 2. Zdominowane	5. vs 3. Zdominowane						
		5. LAM+ETV					przez 2.	przez 3.						
		6. LAM+ADV					5. vs 2. Zdominowane	6. vs 3. Zdominowane						
							przez 2.	przez 3.						

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki		
Orlewska 2002 [119] 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 płatn ka (Polska)	0%	Odsetek pacjentów z serokonwersją HBeAg		Odsetek 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	
Orlewska 2008 [172] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. ETV 2. LAM 3. ADV	10 lat, 1 rok	Drzewo decyzyjne	Perspektywa płatn ka (Polska)	5%	Średnie utracone QALY (mężczyźni / kobiety)		
							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
							Średnie utracone LY (mężczyźni / kobiety)		
							Nieleczeni analogami HBeAg(+): 1. 0,51 / 0,55 2. 0,81 / 0,87	Nieleczeni analogami HBeAg(-): 1. 1,10 / 1,20 2. 1,24 / 1,36	Pacjenci z lekoopornością na LAM: 1. 0,59 / 0,64 2. 0,86 / 0,94
Shepherd 2006 [129] 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 płatn ka (UK)	1,5%	Średnie QALY		
							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
Soto 2013 [120] CEA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. TDF, 2. ETV, 3. ADV, 4. LAM, 5. Peg-INFα-2a	40 lat	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Meksyk)	5%	Średnie LY		ICER względem LY
							1. 15,49 2. 15,37 3. 14,89 4. 13,84 5. 13,56	1. vs 2. Zdominowane przez 1. 1. vs 3. Zdominowane przez 1 1. vs 4. Zdominowane przez 1 1. vs 5. Zdominowane przez 1	

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki			
Spackman 2008 [139] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+), bez marskości 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 płatn ka (USA)	3%	Średnie QALY			
							1. 17,88	4. 18,55	2. 18,25	5. 18,64
							3. 18,38	6. 18,70	Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC w ciągu 10 lat:	
							1. 26,1	4. 20,6	1. 8,1	4. 7,1
							2. 23,8	5. 20,9	2. 7,6	5. 7,1
							3. 22,2	6. 19,7	3. 7,4	6. 7,0
Sullivan 2007 [140] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. LAM 2. PegINF α-2a	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Tajwan)	3%	Średnie QALY		Średnie LYG	
							1. 14,49	1. 15,19	2. 14,08	2. 14,86
Shau 2005 [121] 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 płatn ka (Tajwan)	3%	Średnie LY			
							1. 15,5	3. 17,4	2. 16,7	4. 20,1
Takeda 2007 [130] 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 płatn ka (UK)	1,5%	Średnie QALY			
							1. 17,07	6. 18,26	2. 17,75	7. 18,88
							3. 18,45	8. 19,71	4. 19,40	9. 19,83
							5. 19,56			

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy, długość cyklu	Sposób modelowania	Perspektywa analizy (państwo)	Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	Wyniki	
Vanagas 2010 [141] 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 płatn ka (Litwa)	5%	Średnie LYG	Dodatkowe QALY w porównaniu z brakiem leczenia
							1. 1,179 2. 0,658 3. 0,423 4. 1,104	1. 1,234 2. 0,689 3. 0,442 4. 1,153
Veenstra 2007a [143] 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. 22,99 2. 22,60	1. 18,85 2. 18,55
Veenstra 2007b [173] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(+)	1. ETV 2. LAM(+ADV)	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (USA)	3%	Średnie LY	Średnie QALY
							1. 37,3 2. 36,9	1. 18,55 2. 18,27
							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	1. 7,2 2. 7,5
Veenstra 2008a [146] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. LAM 2. ADV 3. ETV	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (USA)	3%	QALY	
							1. 18,83 2. 18,42	3. 19,46
Veenstra 2008b [131] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B, HBeAg(-)	1. PegINF α-2a 2. LAM	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Tajwan)	3%	Średnie LY	Średnie QALY
							1. 11,45 2. 11,07	1. 10,57 2. 10,12
Wiens 2011 [132] CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B	1. LAM 2. LdT	Dożywni, 6 miesięcy	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Brazylia)	5%	Średnie QALY	
							Pacjenci HBeAg(+) 1. 12,79 2. 13,81	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	
Wiens 2013 [133] CUA	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B	<ol style="list-style-type: none"> 1. TDF 2. ETV 3. LAM 4. ADV 5. LdT 6. Brak leczenia 7. PegINF-α 8. INF-α 	40 lat, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Brazylia)	5%	Średnie QALY	
							Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)
							<ol style="list-style-type: none"> 1. 11,87 2. 11,80 3. 10,37 4. 11,06 5. 11,50 6. 7,74 7. 11,34 8. 11,10 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 11,92 2. 11,91 3. 10,92 4. 11,50 5. 11,88 6. 7,74 7. 11,81 8. -
Wu 2010 [145] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B 30-letni	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak leczenia 2. LAM(+ADV) 3. ADV(+ETV) 4. LdT(+ADV) 5. ETV(+ADV) 	Dożywotni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatn ka (Chiny)	3%	Średnie QALY	
							Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)
							<ol style="list-style-type: none"> 1. 8,8 2. 10,5 3. 10,4 4. 11,0 5. 11,8 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8,8 2. 10,9 3. 11,0 4. 11,6 5. 12,7
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do CC	
							Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)
							<ol style="list-style-type: none"> 1. 45,6 2. 35,2 3. 35,4 4. 32,5 5. 23,8 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 45,9 2. 22,8 3. 31,7 4. 27,5 5. 16,8
							Skumulowany odsetek pacjentów z progresją do HCC	
							Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)
							<ol style="list-style-type: none"> 1. 26,7 2. 20,8 3. 21,0 4. 19,3 5. 14,8 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 26,8 2. 13,0 3. 18,9 4. 16,6 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 [144] CEA-CUA	Pacjenci z przewlekłym WZW B i lekoopornością na LAM	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak leczenia 2. ADV 3. ETV 4. TDF 5. LAM+ADV 	Dożywni, 1 rok	Model Markowa	Perspektywa płatnika (Chiny)	3%	Średnie LY	
							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	
							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								
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								
Pacjenci HBeAg(+)	Pacjenci HBeAg(-)							
1. 19	1. 25							
2. 18	2. 23							
3. 18	3. 23							
4. 13	4. 17							
5. 15	5. 18							