

**ANALIZA EKONOMICZNA**

**BOCEPREWIR**

**W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WZW-C**

**W POLSCE**

Wersja 1.20



---

Kraków – sierpień 2014

Niniejsza analiza powstała w wyniku dostosowania do warunków polskich modelu „A Markov Model of Disease Progression and Cost-Effectiveness for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1” [1] dostarczonego przez Zamawiającego, MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.

Dostosowanie polegało na przeszukaniu źródeł informacji medycznej pod kątem danych odzwierciedlających polskie warunki leczenia przewlekłego WZW-C. Dane dotyczyły takich parametrów jak: charakterystyki kliniczne polskich chorych na przewlekłe WZW-C, efektywność i koszty leczenia, progresja choroby oraz śmiertelność i użyteczności stanów zdrowia. Następnie wygenerowano wyniki uzyskane dla przyjętego zestawu wartości parametrów i na tej podstawie dokonano oceny opłacalności boceprewiru w terapii przewlekłego WZW-C w warunkach polskich.

W niniejszym dokumencie wykorzystano także fragmenty analizy [redacted] „Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW C w Polsce” wykonanej przez HTA Consulting w kwietniu 2012 roku [2].

Dostosowanie modelu zostało przeprowadzone przez:

#### **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: sierpień 2014

Aktualizacja (minimalne wymagania): grudzień 2014

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted] analiza danych, opracowanie tekstu analizy, metodyka analizy  
[redacted] analiza danych, opracowanie tekstu analizy, metodyka analizy  
[redacted] analiza danych, opracowanie tekstu analizy  
[redacted] analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

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:

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


ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował

[redacted]

## SPIS TREŚCI

|   |           |
|---|-----------|
| <b>STRESZCZENIE .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>1. WPROWADZENIE .....</b>                                      | <b>14</b> |
| 1.1. Cel .....  | 14        |
| 1.2. Problem zdrowotny .....                                      | 14        |
| 1.3. Interwencja oceniana .....                                   | 18        |
| Boceprewir.....   | 18        |
| Pegylowany interferon $\alpha$ 2a (Pegasys).....                  | 19        |
| Pegylowany interferon $\alpha$ 2b (PegIntron, ViraferonPeg) ..... | 19        |
| RBV    20   |           |
| 1.4. Projekt programu lekowego .....                              | 22        |
| 1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora .....                        | 22        |
| 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....              | 24        |
| <b>2. METODYKA .....</b>  | <b>27</b> |
| 2.1. Technika analityczna.....                                    | 27        |
| 2.2. Struktura modelu .....                                       | 27        |
| 2.3. Populacja docelowa .....                                     | 29        |
| 2.4. Porównywane interwencje .....                                | 30        |
| 2.4.1.  Terapia oceniana BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV .....        | 31        |
| 2.4.2.  Terapia podstawowa PegIFN $\alpha$ + RBV .....            | 32        |
| 2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji .....              | 34        |
| 2.6. Perspektywa analizy .....                                    | 34        |
| 2.7. Horyzont czasowy analizy .....                               | 35        |
| 2.8. Źródła danych o efektach zdrowotnych .....                   | 35        |
| 2.9. Pomiar kosztów.....  | 36        |
| 2.10. Dyskontowanie .....   | 37        |
| 2.11. Próg opłacalności.....                                      | 37        |
| 2.12. Analiza wrażliwości .....                                   | 37        |
| 2.12.1.  Probabilistyczna analiza wrażliwości.....                | 37        |
| 2.12.2.  Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....                 | 38        |
| <b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>                                     | <b>39</b> |
| 3.1. Charakterystyka początkowa pacjentów.....                    | 39        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.1.1.    | Płeć .....  | 40        |
| 3.1.2.    | Wiek .....  | 41        |
| 3.1.3.    | Masa ciała .....  | 42        |
| 3.1.4.    | Zwłóknienie wątroby .....   | 42        |
| 3.1.5.    | Podsumowanie .....  | 44        |
| 3.2.      | Schematy leczenia .....   | 44        |
| 3.3.      | Efektywność terapii .....   | 48        |
| 3.3.1.    | Analizy <i>post-hoc</i> .....   | 48        |
| 3.3.2.    | Pacjenci wcześniej leczeni – badanie RESPOND-2 .....  | 50        |
| 3.4.      | Progresja choroby .....   | 50        |
| 3.4.1.    | Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby .....  | 51        |
| 3.4.2.    | Niewyrównana marskość wątroby .....   | 52        |
| 3.4.3.    | Rak wątrobowokomórkowy .....  | 53        |
| 3.4.4.    | Przeszczep wątroby .....  | 54        |
| 3.4.5.    | Progresja u pacjentów z SVR .....   | 56        |
| 3.5.      | Śmiertelność .....  | 58        |
| 3.5.1.    | Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby .....  | 58        |
| 3.5.2.    | Niewyrównana marskość wątroby .....   | 58        |
| 3.5.3.    | Rak wątrobowokomórkowy .....  | 59        |
| 3.5.4.    | Przeszczep wątroby .....  | 60        |
| 3.6.      | Koszty .....  | 62        |
| 3.6.1.    | Koszty leków .....  | 62        |
| 3.6.2.    | Koszty monitorowania .....  | 64        |
| 3.6.3.    | Koszty stanów zdrowia .....   | 65        |
| 3.6.4.    | Koszty leczenia działań niepożądanych .....   | 70        |
| 3.7.      | Użyteczności stanów zdrowia .....   | 70        |
| <b>4.</b> | <b>CHARAKTERYSTYKA MODELU .....</b>   | <b>80</b> |
| 4.1.      | Założenia .....   | 80        |
| 4.2.      | Zasada działania modelu .....   | 81        |
| <b>5.</b> | <b>WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (TN) O GENOTYPIE RS<br/>12979860 IL 28 C/T .....</b> | <b>84</b> |
| 5.1.      | Wyniki kliniczne .....  | 84        |
| 5.2.      | Wyniki ekonomiczne .....  | 84        |
|           |                           |           |
| 5.3.      | Probabilistyczna analiza wrażliwości .....  | 85        |

|  |            |
|--|------------|
| 5.3.1. Wyniki [REDACTED]   | 85         |
| 5.3.2. Wyniki [REDACTED]   | 87         |
| <b>6. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH (TE) ZE STOPNIEM ZWŁÓKNIENIA WĄTROBY 0 I 1 W SKALI SCHEUERA</b>                             | <b>90</b>  |
| 6.1. Wyniki kliniczne  | 90         |
| 6.2. Wyniki ekonomiczne  | 90         |
| 6.2.1. Wyniki [REDACTED]   | 90         |
| 6.2.2. Wyniki [REDACTED]   | 91         |
| 6.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości  | 92         |
| 6.3.1. Wyniki [REDACTED]   | 92         |
| 6.3.2. Wyniki [REDACTED]   | 93         |
| <b>7. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW BEZ ODPOWIEDZI WIRUSOLOGICZNEJ (TE) ZE ZWŁÓKNIENIEM WĄTROBY W STOPNIU 0 I 1. W SKALI SCHEUERA</b>               | <b>96</b>  |
| 7.1. Wyniki kliniczne  | 96         |
| 7.2. Wyniki ekonomiczne  | 96         |
| [REDACTED]   |            |
| 7.2.2. [REDACTED]  | 97         |
| 7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości  | 98         |
| 7.3.1. [REDACTED]  | 98         |
| 7.3.2. [REDACTED]  | 99         |
| <b>8. WYNIKI ANALIZY Z PERSPEKTYWY PODMIOTU ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH</b>                                       | <b>102</b> |
| <b>9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>  | <b>106</b> |
| 9.1. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera                                     | 109        |
| 9.2. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 lub 1. w skali Scheuera   | 113        |
| 9.3. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE pacjentów nieodpowiadających na leczenie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera | 117        |
| <b>10. PODSUMOWANIE</b>  | <b>121</b> |
| <b>11. WNIOSKI</b>   | <b>124</b> |
| <b>12. WALIDACJA</b>   | <b>125</b> |
| <b>13. OGRANICZENIA</b>  | <b>129</b> |
| <b>14. DYSKUSJA</b>  | <b>131</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b> | <b>133</b> |
| <b>16. BIBLIOGRAFIA .....</b>                       | <b>136</b> |
| <b>17. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>    | <b>146</b> |
| <b>18. ANEKS .....</b>                              | <b>150</b> |
| 18.1. Strategie wyszukiwania.....                   | 150        |
| 18.1.1. Badania w języku polskim.....               | 150        |
| 18.1.2. Progresja choroby u pacjentów z CC.....     | 151        |
| 18.1.3. Progresja choroby u pacjentów z DC.....     | 151        |
| 18.1.4. Śmiertelność pacjentów z HCC.....           | 152        |
| 18.1.5. Użyteczności stanów zdrowia .....           | 152        |
| 18.1.6. Analizy ekonomiczne .....                   | 155        |
| 18.2. Spis parametrów uwzględnionych w modelu ..... | 158        |
| 18.3. Opublikowane analizy ekonomiczne.....         | 161        |

## INDEKS SKRÓTÓW

|                |   |
|----------------|---|
| <b>bd</b>      | Brak danych   |
| <b>BOC</b>     | Boceprewir<br>( <i>Boceprevir</i> )   |
| <b>CC</b>      | Wyrównana marskość wątroby<br>( <i>Compensated cirrhosis</i> )              |
| <b>CEAC</b>    | Krzywa akceptowalności<br>( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> ) |
| <b>CEAR</b>    | <i>Cost-effectiveness analysis registry</i>                                 |
| <b>ChPL</b>    | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| <b>CRD</b>     | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>                                 |
| <b>DC</b>      | Niewyrównana marskość wątroby<br>( <i>Decompensated cirrhosis</i> )         |
| <b>EPO</b>     | Erytropoetyna<br>( <i>Erythropoietin</i> )                                  |
| <b>EOT</b>     | Zakończenie leczenia<br>( <i>End of treatment</i> )                         |
| <b>EQ-5D</b>   | Kwestionariusz oceny jakości życia  |
| <b>ETR</b>     | Odpowiedź na końcu leczenia<br>( <i>End of treatment response</i> )         |
| <b>GUS</b>     | Główny Urząd Statystyczny   |
| <b>HCC</b>     | Rak wątrobowokomórkowy<br>( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )               |
| <b>HCV</b>     | Wirus zapalenia wątroby typu C<br>( <i>Hepatitis C virus</i> )              |
| <b>HCV-RNA</b> | Kwas rybonukleinowy HCV<br>( <i>Ribonucleic acid</i> )                      |
| <b>HTA</b>     | Ocena technologii medycznych<br>( <i>Health Technology Assessment</i> )     |
| <b>HUI</b>     | Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia<br>( <i>Health Utility Index</i> )      |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>ICUR</b>                      | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności<br>( <i>Incremental cost-utility ratio</i> ) |
| <b>ISPOR</b>                     | <i>International society for pharmacoeconomic and outcomes research</i>                      |
| <b>LT</b>                        | Przeszczep wątroby<br>( <i>Liver transplant</i> )  |
| <b>NFZ</b>                       | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>NICE</b>                      | Brytyjska agencja HTA<br>( <i>National Institute for Health Technology Assessment</i> )      |
| <b>PegIFN<math>\alpha</math></b> | Pegylowany interferon $\alpha$<br>( <i>Peginterferon <math>\alpha</math></i> )               |
| <b>PL</b>                        | Program lekowy   |
| <b>PSA</b>                       | Probabilistyczna analiza wrażliwości<br>( <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )        |
| <b>QALY</b>                      | Lata życia skorygowane o jakość<br>( <i>Quality-adjusted life years</i> )                    |
| <b>RBV</b>                       | Rybawiryna<br>( <i>Ribavirin</i> )   |
| <b>RCT</b>                       | Randomizowana grupa kontrolna<br>( <i>Randomized Controlled Trial</i> )                      |
| <b>RSS</b>                       | Schemat podziału ryzyka<br>( <i>Risk Sharing Scheme</i> )                                    |
| <b>SD</b>                        | Odchylenie standardowe<br>( <i>Standard deviation</i> )                                      |
| <b>SE</b>                        | Błąd standardowy<br>( <i>Standard error</i> )  |
| <b>SOC</b>                       | Terapia standardowa<br>( <i>Standard of care</i> )   |
| <b>SVR</b>                       | Trwała odpowiedź wirusologiczna<br>( <i>Sustained virologic response</i> )                   |
| <b>TE</b>                        | Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii<br>( <i>Treatment-experienced</i> )          |
| <b>TN</b>                        | Pacjenci wcześniej nieleczeni<br>( <i>Treatment-naïve</i> )                                  |
| <b>VAS</b>                       | Wizualna skala analogowa służąca do oceny jakości życia<br>( <i>Visual analog scale</i> )    |



**WZW-C** Wirusowe zapalenie wątroby typu C

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN $\alpha$  i RBV, w poszerzonej w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (*hepatitis C virus*) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

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

### ■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. Na ich podstawie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z zastosowaniem dostarczonego przez Zamawiającego i dostosowanego do warunków polskich modelu analitycznego. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów. Przedstawiono również szacunkowe wyniki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wykorzystany model analityczny jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 1 rok. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia: zwłóknienie wątroby w stadiach F0–F3 w skali METAVIR, wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC), rak wątrobowo komórkowy (HCC), przeszczep wątroby (LT), trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zgon.

Głównym źródłem danych o efektywności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji są randomizowane badania III fazy: SPRINT-2 oraz RESPOND-2. Schematy stosowane w badaniach nieznacznie różnią się od schematów rejestracyjnych boceprewiru w zakresie częstości pomiarów wirerii HCV oraz czasu trwania leczenia poszczególnymi substancjami. Na czas zakończenia analizy nie istniały jednak badania, w których pacjentów leczono by zgodnie ze schematami rejestracyjnymi boceprewiru. W związku z tym oszacowano jaka byłaby skuteczność terapii trójlekowej, gdyby stosowano ją w schematach jak w charakterystyce produktu leczniczego.

Dane o użyteczności stanów zdrowia uzyskano w wyniku przeprowadzonego systematycznie przeszukania baz informacji medycznych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania, koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia, koszty leczenia działań niepożądanych. Koszty BOC oraz PegIFN $\alpha$  + RBV uzyskano z obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego WZW typu C”. Koszty monitorowania przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego z 2014 roku. Koszty związane z przebywaniem pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia oszacowano na podstawie opublikowanych polskich badań. [REDACTED]

W analizie wyznaczono koszty związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oraz efekty zdrowotne (lata życia skorygowane jakością (QALY)). Wyznaczono inkrementalne efekty zdrowotne, inkrementalne koszty oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich. Próg opłacalności ustalono zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Na dzień zakończenia analizy próg opłacalności wynosi 111 381 zł.

## ■ Wyniki

### *Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów*

#### **Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2 w skali Scheuera**

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą [REDACTED] dla schematu BOC+ PegINFα +RBV. W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINFα +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami, odpowiednio dla kosztów BOC [REDACTED] w wysokości [REDACTED].

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINFα +RBV pacjent uzyskuje 10,49 QALY, czyli o 2,33 QALY więcej niż w przypadku zastosowania PegINFα +RBV (8,16 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegINFα +RBV zamiast PegINFα +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 14 965 zł oraz 16 781 zł odpowiednio dla kosztów boceprewiru [REDACTED]. Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 100% [REDACTED].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że stosowanie BOC w schemacie trójlekowym w populacji docelowej jest opłacalne w porównaniu do schematu dwulekowego niezależnie od testowanych wartości kluczowych parametrów. W przypadku przyjęcia stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 0% terapia BOC jest terapią dominującą.

**Populacja pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta wcześniej leczonego (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera wynoszą [REDACTED] zł (biorąc pod uwagę koszt BOC [REDACTED] oraz [REDACTED] (biorąc pod uwagę koszt BOC [REDACTED] dla schematu BOC+ PegINF $\alpha$ +RBV). W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINF $\alpha$ +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami, odpowiednio dla kosztów BOC [REDACTED] w wysokości [REDACTED].

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINF $\alpha$ +RBV pacjent uzyskuje 13,05 QALY, czyli o 1,25 QALY więcej niż w przypadku zastosowania PegINF $\alpha$ +RBV (11,80 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegINF $\alpha$ +RBV zamiast PegINF $\alpha$ +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 52 873 zł oraz 57 505 zł odpowiednio dla kosztów boceprewiru [REDACTED]. Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,6% dla wariantu [REDACTED] oraz 98,8% dla wariantu [REDACTED].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że jedynym parametrem, którego zmiana wpływa na wyniki jakościowe analizy jest użyteczność dla stanu SVR. W przypadku przyjęcia wartości minimalnej parametru BOC stosowany w schemacie trójlekowym jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do schematu dwulekowego.

**Populacja pacjentów wcześniej leczonych (TE) bez odpowiedzi wirusologicznej (null responders) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera**

W dożywotnim horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta wcześniej leczonego (TE) bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera wynoszą [REDACTED] dla [REDACTED] dla schematu BOC+ PegINF $\alpha$ +RBV. W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINF $\alpha$ +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi [REDACTED].

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINF $\alpha$ +RBV pacjent uzyskuje 13,04 QALY, czyli o 1,35 QALY więcej niż w przypadku zastosowania PegINF $\alpha$ +RBV (11,69 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegINF $\alpha$ +RBV zamiast PegINF $\alpha$ +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości 64 695 zł oraz 70 343 zł [REDACTED]. Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 97,6% dla wariantu [REDACTED] oraz 94,6% dla wariantu [REDACTED].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że jedynym parametrem, którego zmiana wpływa na wyniki jakościowe analizy jest użyteczność dla stanu SVR. W przypadku przyjęcia wartości minimalnej parametru BOC stosowany w schemacie trójlekowym jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do schematu dwulekowego.

#### *Wyniki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych*

Dla subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego, która zakłada zmniejszenie udziału płatnika publicznego w kosztach leczenia spowoduje zmianę współczynników ICUR o co najwyżej 38%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników waha się między wartościami 14 965 zł [REDACTED] a 20 589 zł (50% udział płatnika publicznego w kosztach). Z kolei biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników ICUR waha się w granicach 16 781 zł - 22 405 zł odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w kosztach.

W przypadku subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ze zwłóknieniem w stopniu 0 i 1 ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego, zakładającej zmniejszenie udziału płatnika publicznego w kosztach leczenia spowoduje zmianę współczynników ICUR o nie więcej niż 9%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników waha się między wartościami 52 873 zł (pełny udział płatnika publicznego w kosztach) a 57 577 zł (50% udział płatnika publicznego w kosztach). Z kolei biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników ICUR waha się w granicach 57 505 zł – 62 209 zł odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w kosztach.

Jeśli analizę ograniczy się do perspektywy płatnika publicznego (zał. mniejszy udział płatnika publicznego w kosztach leczenia) w przypadku subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej, współczynniki ICUR ulegną zmianie o nie więcej niż 8%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników waha się w tym przypadku między wartościami 64 695 zł (pełny udział płatnika publicznego w kosztach) a 69 395 zł (50% udział płatnika publicznego w kosztach). Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników ICUR waha się w granicach 70 343 zł – 75 044 zł odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w tychże kosztach.

#### ■ **Wnioski końcowe**

Wyniki analizy wskazują, że terapia trójlekowa zawierająca boceprewir jest droższa niż terapia standardowa PegIFN $\alpha$  + RBV. Jednocześnie terapia trójlekowa z boceprewirem jest bardziej skuteczna pod względem zyskanych QALY. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem boceprewiru pozostają w korzystnym stosunku do dodatkowych kosztów wskazując na opłacalność terapii trójlekowej w warunkach polskich w populacji wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T ze stopniem marskości wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera, dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1, jak również dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że wyniki nie są wrażliwe na zmiany kluczowych parametrów.



## 1. WPROWADZENIE

### 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej boceprewir (BOC), peginterferon  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) i rybawirynę (RBV) w porównaniu z terapią dwulekową zawierającą PegIFN $\alpha$  i RBV, w poszerzonej w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (*hepatitis C virus*) o genotypie 1. Analizowana populacja obejmuje:

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

Definicję problemu decyzyjnego zgodną ze schematem PICO (populacja – interwencja – komparator – punkty końcowe) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.  
Schemat PICO analizy ekonomicznej

| Komponent      | Opis   |
|----------------|--|
| Populacja      | Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej nieleczeni (TN) z co najmniej 2. stopniem zwłóknienia wątroby z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T;</li> <li>• po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (TE), ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 lub 1. w skali Scheuera</li> </ul> |
| Interwencja    | Boceprewir skojarzony z terapią standardową: BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV   |
| Komparator     | Terapia standardowa: PegIFN $\alpha$ + RBV   |
| Punkty końcowe | Ekonomiczne: koszty wyrażone w PLN<br>Kliniczne: QALY <sup>a</sup>   |

a) QALY – lata życia skorygowane o jakość (*quality-adjusted life years*)

### 1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to trwająca powyżej 6 miesięcy choroba wywołana przetrwałym zakażeniem HCV (*hepatitis C virus*), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. [3] Szacuje się, że u ok. 75–85% osób zakażonych wirusem dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego. [4, 5] U pozostałych

15-25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa na drodze ostrego zapalenia wątroby. Ostre zakażenie wątroby typu C jest w wielu przypadkach bezobjawowe, można jedynie stwierdzić niewielkie powiększenie wątroby, a objawy żółtaczki występują zaledwie u ok. 20% chorych. [3]

W praktyce rozróżnienie ostrego WZW-C od postaci przewlekłej jest bardzo trudne i zazwyczaj do ostatecznego rozstrzygnięcia przyczynia się wynik biopsji wątroby. Obecność zwłóknień przemawia za zakażeniem przewlekłym, natomiast ustępowanie oznak zapalenia może świadczyć o przebytej ostrej infekcji. [3]

WZW-C jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób zakaźnych na świecie, przy czym jej rozpowszechnienie jest zmienne w zależności od regionu geograficznego. W krajach Afryki i rejonach zachodniego Pacyfiku występowanie wirusa jest zdecydowanie częstsze niż w Ameryce Północnej i Europie. [6] Według WHO na świecie żyje ok. 130-150 mln osób zarażonych wirusem HCV, co stanowi 2–2,5% całkowitej populacji. [7] W Polsce odsetek osób, u których stwierdzono przeciwciała anti-HCV wynosi około 1,9%, co odpowiada około 750 tys. osobom mającym kontakt z wirusem. Spośród tych osób około 30% (powyżej 200 tys.) stwierdzono aktywne zakażenie. [7] Corocznie w Polsce diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań (zapadalność w 2013 r. wynosiła 6,99/100 tys. osób). [7, 8]

Genom HCV charakteryzuje się dużą zmiennością. Dotychczas opisano 6 różnych genotypów według klasyfikacji Simmonds'a (od 1 do 6), wśród których można wyodrębnić podtypy. Klasyfikacja ta opiera się na występowaniu różnic w sekwencji nukleotydów kodujących region wirusa NS5b. Gen NS5b koduje RNA-zależną polimerazę RNA, która odpowiedzialna jest za replikację wirusa. [9] Najbardziej rozpowszechnionymi genotypami wirusa w Europie i USA są: genotypy 1a, 1b, 2a, 2b i 3a. Niektóre genotypy, takie jak 1a, 2a, 2b występują powszechnie na całym świecie. Natomiast występowanie genotypów 4a, 5a, 6a jest zawężone do specyficznych regionów świata, takich jak południowa Afryka, Hong Kong i Egipt. [9, 10]

Zarówno na świecie jak i w Polsce dominuje zakażenie WZW-C o genotypie 1. Zgodnie z szacunkami WHO około 60 % światowej populacji jest zakażona wirusem HCV o podtypie 1a i 1b. [6] Najbardziej wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych genotypów WZW-C w Polsce pochodzą z badania ankietowego Panasiuk 2012, w ramach którego zgromadzono wyniki dla 14 651 pacjentów leczonych w 22 ośrodkach na przestrzeni od 2003 do 2012 roku. [11] Zgromadzone dane wskazują na duże zróżnicowanie rozpowszechnienia poszczególnych genotypów. Z badania wynika, iż wirus HCV o genotypie 1 jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce i odpowiada za 79,4% zachorowań. WZW-C, którego bezpośrednią przyczyną były wirusy o genotypach 3 i 4 zidentyfikowano odpowiednio u 13,8% oraz 4,9% pacjentów, natomiast genotyp mieszany był przyczyną 1,6% zachorowań. Znikomy odsetek pacjentów stanowiły zakażenia HCV o genotypie 2, 5 i 6 ( $\leq 0.1\%$  w każdej z grup).

Terapia przeciwwirusowa dla pacjentów z przewlekłym WZW-C finansowana jest w Polsce w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10

B 18.2)”. Leczeniem w ramach PL objęci są pacjenci z przewlekłym WZW-C powyżej 3. roku życia, u których stwierdzono obecność wirerii HCV RNA, mierzalny poziom przeciwciał anti-HCV oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym potwierdzone poprzez biopsję wątroby. Do programu kwalifikuje się również pacjentów z obecnością pozawątrobowych objawów zakażenia HCV bez względu na stopień włóknienia wątroby.

Z udziału w programie wykluczeni są chorzy z nadwrażliwością na produkty lecznicze stosowane w ramach programu, a także z przeciwwskazaniami do stosowania poszczególnych interferonów, rybawiryny, telaprewiru lub boceprewiru przedstawione w charakterystykach produktów leczniczych. Do PL nie kwalifikuje się również pacjentów, u których obecne są przeciwciała anti-HCV a materiał genetyczny wirusa jest poniżej poziomu detekcji, pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz osób z chorobami towarzyszącymi, w tym chorobą serca o ciężkim nasileniu, cukrzycą, schorzeniami autoimmunologicznymi, chorobami tarczycy, padaczką, z czynnymi nowotworami lub z dużym ryzykiem ich wznowy.

### **Terapie stosowane w ramach programu lekowego w Polsce**

W ramach leczenia I linii dorośli pacjenci dotychczas nieleczeni przeciw WZW-C kwalifikowani są do następujących terapii:

- Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w tym boceprewir (dawka 2 400 mg/dobę) oraz telaprewir (dawka 2 250 mg/dobę), podawane w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  oraz RBV u chorych z GT1 HCV i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera z genotypem TT rs12979860 IL28B
- PegIFN $\alpha$ , w tym PegIFN $\alpha$ 2a oraz PegIFN $\alpha$ 2b, podawane:
  - w monoterapii u pacjentów poddawanych dializoterapii, po przeszczepie narządu lub gdy występują przeciwwskazania lub nadwrażliwość na RBV,
  - w skojarzeniu z RBV.

W sytuacji, gdy stosowanie PegIFN $\alpha$  nie jest możliwe z powodu stwierdzenia przeciwwskazań lub wystąpienia nietolerancji, dopuszcza się stosowanie interferonów niepegylowanych (rIFN $\alpha$ 2a lub rIFN $\alpha$ 2b) w skojarzeniu z RBV. U pacjentów od 3. do 18. roku życia, nieleczonych wcześniej przeciw WZW-C, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można stosować rIFN $\alpha$ 2b z RBV. W szczególnych sytuacjach klinicznych, obejmujących pacjentów poddanych dializie, osoby przed i po przeszczepie narządów oraz chorych z przeciwwskazaniami do przyjmowania RBV, dopuszczalne jest stosowanie interferonów pegylowanych oraz interferonów rekombinowanych w monoterapii.

W przypadku nieskuteczności terapii I linii PL dopuszcza stosowanie następujących opcji leczenia:

- Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w tym boceprewir (dawka 2 400 mg/dobę) oraz telaprewir (dawka 2 250 mg/dobę), podawane w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  oraz RBV u chorych z GT1 HCV i włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera.



- PegIFN $\alpha$ 2a lub PegIFN $\alpha$ 2b w skojarzeniu z RBV po stwierdzeniu nieskuteczności monoterapii rIFN $\alpha$  lub terapii skojarzonej rIFN $\alpha$  + RBV,
- rIFN $\alpha$  po stwierdzeniu nieskuteczności lub nietolerancji PegIFN $\alpha$ ,
- zamiana PegIFN (z  $\alpha$ 2a na  $\alpha$ 2b lub z  $\alpha$ 2b na  $\alpha$ 2a) po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia i/lub wystąpieniu progresji choroby.

Program lekowy dopuszcza również stosowanie naturalnego IFN $\alpha$  u pacjentów po niepowodzeniu leczenia PegIFN $\alpha$  lub rIFN $\alpha$  z potwierdzoną zasadnością ponownej terapii, a także w przypadkach nietolerancji i zaawansowanego włóknienia lub wyrównanej marskości wątroby.

### Czas leczenia w ramach PL

Leczenie z wykorzystaniem BOC zawsze poprzedzone jest 4-tygodniowym okresem terapii dwulekowej (PegIFN $\alpha$  oraz RBV), po której następuje włączenie BOC i kontynuacja leczenia trójlekowego przez następujące:

- 24 tyg. u pacjentów nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8. i 24. tyg.
- 32 tyg., po czym ponownie stosuje się wyłącznie terapię PegIFN $\alpha$  oraz RBV przez kolejne 12 tygodni u chorych:
  - z nawrotem wirusologicznym,
  - z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię,
  - wcześniej nieleczonych z wykrywalnym poziomem HCV RNA w 8. tyg. i niewykrywalną wiremią w 24. tyg. leczenia,
- 44 tyg. u pacjentów uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej oraz u pacjentów z marskością wątroby.

TVR stosuje się w schematach obejmujących 12-tygodniową terapię trójlekową, po której kontynuuje się wyłącznie leczenie dwulekowe (PegIFN $\alpha$  oraz RBV) przez kolejne:

- 12 tyg. u chorych dotychczas nieleczonych lub u pacjentów z nawrotem po poprzedniej terapii i niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12 tyg.,
- 36 tyg. u pacjentów z wykrywalną wiremią w 4. lub 12. tyg. leczenia oraz u osób z marskością wątroby.

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

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

PL zaleca również stosowanie PegIFN $\alpha$ , niezależnie od genotypu wirusa, przez 48 tyg. u pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV. U pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia lub stopniem włóknienia powyżej 2 terapię kontynuuje się do 48 tyg., niezależnie od wykrywalnej wirerii.

W PL znajduje się również zapis, że okres leczenia za pomocą interferonów rekombinowanych oraz interferonu naturalnego powinien być zgodny z charakterystyką stosowanego produktu leczniczego.

Szczegółowy opis omawianego problemu zdrowotnego, wytycznych postępowania w przewlekłym WZW-C oraz opis programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [12].

### 1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV). Szczegółowy opis ocenianej interwencji zawarto w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie aspekty istotne z punktu widzenia oceny ekonomicznej. [12, 13]

#### Boceprewir

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05AE12, leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy. [14]

**Mechanizm działania:** Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139) i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [14]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  i RBV. [14]

**Dawkowanie:** preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać jeśli w 8. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 j.m./ml lub gdy w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [14]

**Status rejestracyjny:** 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej. [14, 15]. Natomiast zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski boceprewir otrzymał w dniu 1 maja 2013 roku. [16]

**Refundacja:** Boceprewir jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [17]

### **Pegylowany interferon $\alpha$ 2a (Pegasys)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB11, lek immunostymulujący/cytokina, interferony. [18]

**Mechanizm działania:** PegIFN $\alpha$ 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN $\alpha$ 2a. [18] IFN $\alpha$  są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [19] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN $\alpha$  nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [20]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW-C ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rybawiryny. Ponadto PegIFN $\alpha$ 2a zarejestrowany jest do stosowania w przewlekłym WZW-B. [18]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** W terapii WZW-C preparat podawany podskórnym, w dawce 180 mg raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Leczenie terapią skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16–72 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie, terapię powinno się prowadzić przez 72 tyg. [18]

**Status rejestracyjny:** 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN $\alpha$ 2a w WZW-C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [18]

**Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration Limited.

**Refundacja:** PegIFN $\alpha$ 2a jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [17]

### **Pegylowany interferon $\alpha$ 2b (PegIntron, ViraferonPeg)**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB10, interferony. [21, 22]

**Mechanizm działania:** PegIFN $\alpha$ 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksypolietylenowym. PegIFN $\alpha$ 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe. [21, 22] IFN $\alpha$  są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [19] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN $\alpha$  nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [20]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Preparat może być także stosowany u dzieci  $\geq 3$  lat, które nie były wcześniej leczone. PegIFN $\alpha$ 2b stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania rybawiryny. [21, 22]

#### **Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW-C:**

**Dorośli** – preparat podawany podskórnym, w dawce 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. Natomiast w monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała na tydzień przez okres od 6 miesięcy do roku, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak wiek  $>40$  lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe. **Dzieci:** podawany podskórnym, w dawce 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  pc na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 6 miesięcy do roku, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [21, 22]

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN $\alpha$ 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [21, 22]

**Podmiot odpowiedzialny:** SP Labo (PegIntron), SP Europe (ViraferonPeg).

**Refundacja:** PegIFN $\alpha$ 2b jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [17]

#### **RBV**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05A B04; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [23–28]

**Mechanizm działania:** Rybawiryna to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach in vitro wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania rybawiryny w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację wirusa HCV, czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [23–28]

**Wskazania do stosowania:** Preparat został zarejestrowany do leczenia osób cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wyłącznie jako element terapii skojarzonej z interferonem (PegIFN $\alpha$ 2a, PegIFN $\alpha$ 2b, IFN $\alpha$ 2a oraz IFN $\alpha$ 2b). Preparaty: Rebetol, Ribavirin Mylan, Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners mogą być stosowane u dorosłych i dzieci  $\geq 3$  roku życia, natomiast preparat Copegus wyłącznie u osób dorosłych. [23–28]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** Podawana doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka rybawiryny uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN $\alpha$ 2b i IFN $\alpha$ 2b wynosi od 600–1200 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2a waha się od 800–1200 mg. Dodatkowo w przypadku PegIFN $\alpha$ 2a w doborze dawki uwzględnia się także genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24–48/52 tygodni (16–72 tyg. w przypadku rybawiryny podawanej z PegIFN $\alpha$ 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników takich jak: wiek  $>40$  lat, płeć męska, zwłóknienie z powstawaniem mostków. [23–28]

**Status rejestracyjny:** Dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację rybawiryny na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2b i IFN $\alpha$ 2b. Począwszy od 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners, Ribavirin Mylan. Natomiast w dniu 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymała rybawiryna Copegus do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a i IFN $\alpha$ 2a. [23–28]

**Wytwórca:** Schering-Plough (Rebetol) Teva (Ribavirin Teva Pharma B.V. Ribavirin Teva), Biopartners (Ribavirin BioPartners), Penn Pharmaceutical Services (Ribavirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

**Refundacja:** Rybawiryna jest obecnie objęta refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawana bezpłatnie w ramach programu lekowego. [17]

Szczegóły zawarto w analizie problemu decyzyjnego. [12]

## 1.4. Projekt programu lekowego

Projekt programu lekowego otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji, boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem  $\alpha$  i rybawiryną można stosować u pacjentów powyżej 18. roku życia z genotypem 1 HCV:

- dotychczas nieleczonych przeciw WZW-C:
  - ze stwierdzonym zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera;
  - z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T lub C/T;
- pacjentów uprzednio leczonych przeciw WZW-C:
  - leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej;
  - z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
  - z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
  - z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Schematy podawania leków i czas trwania terapii opisano szczegółowo w rozdziale 2.4. Proponowany program lekowy zakłada, w porównaniu z obowiązującym, poszerzenie grupy świadczeniobiorców leczonych boceprewirem o:

- pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (TE) ze zwłóknieniem w stopniu 0 lub 1 w skali Scheuera,
- pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) z przewlekłym WZW-C o genotypie RS 12979860 IL 28 C/T.

Poszerzona populacja stanowi populację docelową niniejszej analizy.

## 1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [12]

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana technologią (technologiami):

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [29]

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej jako terapię pierwszoliniową WZW-C u pacjentów z GT1 HCV zalecają leczenie skojarzone przy użyciu leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w skojarzeniu z dotychczasowym leczeniem podstawowym z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ 2a lub PegIFN $\alpha$ 2b oraz RBV. [30, 30–36] Według tych wytycznych dodanie inhibitora proteazy HCV do dotychczasowej terapii dwulekowej może również stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z genotypem 1 HCV, u których leczenie PegIFN $\alpha$  oraz RBV nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub nastąpił nawrót choroby. Spośród dostępnych interwencji najnowsze wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV wydane w 2014 roku zalecają leczenie przy użyciu BOC, TVR, SOF, SMV, DCV, przy czym żadna z opcji nie jest preferowana. [34]

Zgodnie z aktualnym PL odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW-C z zakażeniem HCV o genotypie 1 mogą być leczeni standardową, dwulekową terapią skojarzoną z PegIFN $\alpha$  oraz RBV. Aktualny PL dopuszcza stosowanie terapii trójlekowych polegających na dodaniu leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (BOC lub TVR) do terapii podstawowej PegIFN $\alpha$ 2 + RBV, jednakże opcje te są jedynie dla wąskiej grupy chorych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera spełniających następujące kryteria:

- brak wcześniejszego leczenia i obecność genotypu TT IL 28-B lub
- niepowodzenie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem interferonów. [17]

Obecnie, żadna z opcji o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym nie jest finansowana ze środków publicznych u chorych dotąd nieleczonych przeciwwirusowo, zakażonych GT1 HCV, z zwłóknieniem wątroby w stopniu  $\geq 2$  w skali Scheuera i obciążonych genotypem CT IL 28-B. W tak zdefiniowanej populacji aktualnie w Polsce stosuje się terapię podstawową z wykorzystaniem PegIFN $\alpha$ 2a i RBV, pomimo iż dane kliniczne wskazują na wysoką korzyść kliniczną włączenia terapii BOC oraz stosunkowo niską skuteczność terapii dwulekowej. [17]

Analogicznie, aktualny PL nie dopuszcza stosowania BOC oraz TVR u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych terapii interferonowych z niskim stopniem zwłóknienia ( $\leq 1$  w skali Scheuera), pomimo iż wyniki badań klinicznych wskazują na przewagę BOC nad terapią podstawową także w populacji z niskim zwłóknieniem wątroby. U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami alternatywą dla dodania BOC do terapii podstawowej, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, jest zamiana dotychczas stosowanego interferonu na inny preparat z tej grupy, przy czym zapisy aktualnego PL nie określają preferowanych terapii II linii, pozostawiając tę decyzję w gestii lekarza prowadzącego. [17] Biorąc jednak pod uwagę niską skuteczność postępowania polegającego na powtórnym zastosowaniu terapii z wykorzystaniem innego pegylowanego interferonu, a także niekorzystny profil bezpieczeństwa interferonów, powtórna terapia nie jest zalecana rutynowo. [37, 38] Wobec powyższego, w praktyce klinicznej u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie GT1 i niskim stopniem zwłóknienia wątroby po nieskutecznej terapii schematem złożonym z PegIFN $\alpha$  oraz RBV, jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje leczenie objawowe. W związku z powyższym wydaje się, iż finansowanie BOC w tej grupie pacjentów posiada swoje uzasadnienie kliniczne.



W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC ze środków publicznych w populacji docelowej, lek ten będzie wypierał dotychczasową terapię podstawową polegającą na leczeniu skojarzonym PegIFN $\alpha$ 2a + RBV. Wobec powyższego w ramach analizy oceny technologii medycznych BOC dodany do terapii podstawowej w I linii leczenia należy porównać z terapią podstawową złożoną z PegIFN $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ 2b lub PegIFN $\alpha$ 2a) oraz RBV.

TVR jest potencjalną alternatywą terapeutyczną dla boceprewiru, jednakże aktualnie, z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych w populacji docelowej, nie jest dostępny w Polsce, a co za tym idzie nie stanowi komparatora dla boceprewiru w warunkach polskich.

## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. [13] Wybór metodyki analizy poprzedzono również analizą problemu decyzyjnego [12].

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej i analizy problemu decyzyjnego, w analizie ekonomicznej za główny parametr określający skuteczność leczenia obrano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*), gdyż odzwierciedla on długotrwały efekt terapeutyczny oraz posiada udowodniony związek z klinicznie istotnymi zdarzeniami o rzadkiej częstotliwości, mierzonymi w długim horyzoncie czasowym. [12, 13]

W populacji pacjentów z przewlekłym WZW-C wywołanym przez wirusa HCV o genotypie 1 we wszystkich włączonych do przeglądu systematycznego badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie przewagę BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV nad PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie jego wpływu na osiągnięcie SVR. Podobny rezultat odnotowano w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź wirusologiczną na koniec leczenia (EOT, *end of treatment*) [13].

Dla większości uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej schematów leczenia wykazano, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz konieczności zmiany dawkowania w grupie pacjentów stosujących BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV było porównywalne z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe PegIFN $\alpha$  + RBV. Odnotowano jednak, że dłuższe podawanie BOC istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia wymienionych wcześniej punktów końcowych. [13]

Biorąc pod uwagę fakt istnienia różnic istotnych statystycznie w skuteczności BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie SVR, jako metodę oceny opłacalności BOC w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C wybrano analizę kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zgodna z wytycznymi przeprowadzania ocen technologii medycznych oraz minimalnymi wymaganiami MZ. Zgodnie z treścią wytycznych, analizę kosztów-



użyteczności przeprowadza się między innymi w przypadku, w którym porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie. [12]

Analizę opłacalności przeprowadzono dostosowując do warunków polskich model ekonomiczny dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny. Model ten został zbudowany na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy: SPRINT-2 [39] oraz RESPOND-2 [40]. W badaniu SPRINT-2 oceniano skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (populacja TN) w dwóch kohortach wyróżnionych ze względu na rasę, a w badaniu RESPOND-2 w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (populacja TE). W obu badaniach analizowano skuteczność dwóch schematów terapii trójlekowej BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV w porównaniu z terapią dwulekową PegIFN $\alpha$  + RBV. W niniejszej analizie wykorzystano dane o efektywności dla populacji TN z kohorty *non-black*, ze względu na zgodność tej charakterystyki z polską populacją docelową dla boceprewiru.

W badaniach klinicznych wykorzystanych do modelowania skuteczności terapii trójlekowej stosowano odmienne schematy leczenia niż wynikające z ChPL, a co za tym idzie nieodpowiadają one programowi lekowemu. Różnice są następujące:

- różne są tygodnie, w których dokonywana jest ocena dotycząca długości terapii
- tygodnie, w których dokonywana jest ocena dotycząca terapii ze względu na niewystarczającą skuteczność są inne.
- populacja w badaniach RCT jest szersza niż populacja docelowa tej analizy.

W badaniach randomizowanych na podstawie których zbudowano model ekonomiczny nie przeprowadzono randomizacji ze względu na stopień włóknienia wątroby, ani genotyp, w związku z czym dane o skuteczności leczenia w populacjach o które poszerzamy analizę wykonano w oparciu o analizę *post-hoc*. W efekcie schematy oceniane w badaniach klinicznych – mimo iż zbliżone do tych w jakich zarejestrowany został boceprewir – stosowane były u pacjentów z jakimkolwiek stopniem zaawansowania włóknienia wątroby. Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę *post-hoc* badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2, w której wyróżniono subpopulację ze względu na występowanie marskości wątroby oraz oszacowano jaka byłaby skuteczność terapii trójlekowej, gdyby stosowano ją w schematach z charakterystyki produktu leczniczego.

W podstawowym scenariuszu analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki oceny opłacalności schematu BOC + PegIFN $\alpha$ 2b + RBV w porównaniu z PegIFN $\alpha$ 2b + RBV, gdyż w badaniach SPRINT-2 oraz RESPOND-2 wykorzystanych do modelowania stosowano PegIFN $\alpha$ 2b. W analizie wrażliwości przedstawiono analogiczne wyniki dla terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a, ponieważ PegIFN $\alpha$ 2a u chorych na WZW-C powyżej 18. roku życia z genotypem 1 może być stosowany wymiennie z PegIFN $\alpha$ 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [41] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych

wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [42].

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania schematów BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV oraz PegIFN $\alpha$  + RBV. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model, który umożliwi przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłego WZW-C w dożywotnym horyzoncie czasowym. Model został dostarczony przez Zamawiającego i dostosowany do warunków polskich.

Zasadniczym elementem CUA 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 wagę stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi.

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

$$ICUR_{BOC+PegIFN\alpha+RBV \text{ vs } PegIFN\alpha+RBV} = \frac{koszt_{BOC+PegIFN\alpha+RBV} - koszt_{PegIFN\alpha+RBV}}{QALY_{BOC+PegIFN\alpha+RBV} - QALY_{PegIFN\alpha+RBV}}$$

BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z PegIFN $\alpha$  + RBV, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV zamiast PegIFN $\alpha$  + RBV.

### 2.2. Struktura modelu

Model wykorzystany w niniejszej analizie jest kohortowym modelem Markowa. Długość cyklu wynosi 1 rok, przy czym leczenie przeciwwirusowe modelowane jest w cyklach tygodniowych. Symulacje przeprowadzane są w dożywotnym horyzoncie czasowym.

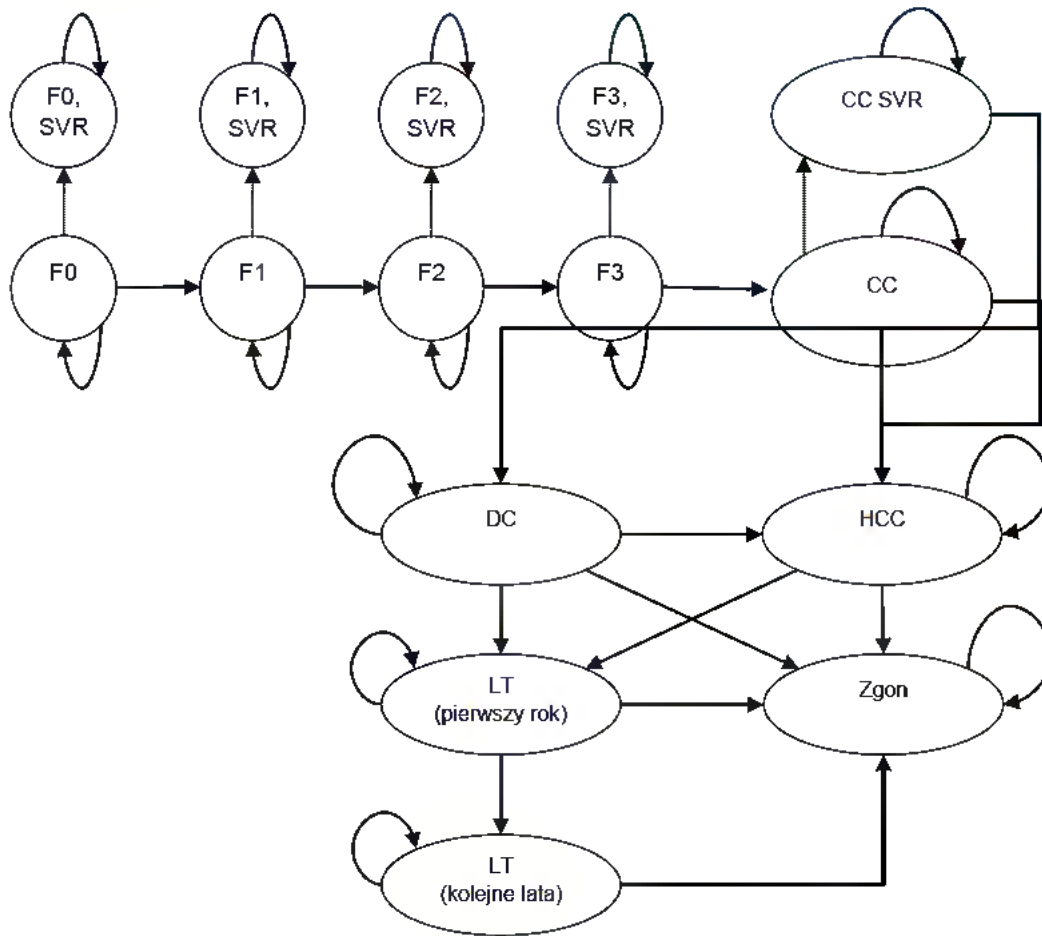
W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- przewlekłe WZW-C, brak zwłóknienia wątroby (F0 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 1 (F1 w skali METAVIR),

- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 2 (F2 w skali METAVIR),
- przewlekłe WZW-C, zwłóknienie wątroby w stopniu 3 (F3 w skali METAVIR),
- wyrównana marskość wątroby (CC lub F4 w skali METAVIR),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, pierwszy rok),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, kolejne lata),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT, pierwszy rok od zabiegu),
- przeszczep wątroby (LT, kolejne lata po zabiegu),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F0 (F0 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F1 (F1 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F2 (F2 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna u pacjenta F3 (F3 SVR),
- trwała odpowiedź wirusologiczna po CC (CC SVR),
- zgon.

Uproszczony schemat struktury modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1). Zasady przejść między stanami oznaczono strzałkami i opisano szczegółowo w rozdziale 4.2.

Rysunek 1.  
Uproszczony schemat struktury modelu



### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym BOC jako pacjentów dorosłych z przewlekłym WZW-C, zakażonych HCV o genotypie 1, ze skompensowaną chorobą wątroby.

Rozważano poszerzoną w stosunku do obowiązującego programu lekowego populację tj. pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych HCV o genotypie 1:

- pacjenci wcześniej nieleczeni (populacja TN) ze skompensowaną chorobą wątroby i zwłóknieniem co najmniej w 2. stopniu wg skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T,
- pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia bez zwłóknienia wątroby (stopień 0) lub z 1. stopniem zwłóknienia (brak odpowiedzi lub nawrót, populacja TE),

Grupę pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zdefiniowano bardziej szczegółowo, jako pacjentów:

- a. leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej;
- b. z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie);
- c. z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu);
- d. z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne).

Dwie ostatnie grupy to pacjenci włączeni do badania RESPOND-2. Dla grup a) oraz b) dostępne jest w chwili obecnej tylko jedno badanie jednoramienne oceniające terapię trójlekową z boceprewirem (PROVIDE [43]), które szczegółowo zostało omówione w analizie problemu decyzyjnego [12]. Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu PROVIDE niemożliwe było przeprowadzenie modelowania na tej podstawie. W związku z powyższym analizę uwzględniającą stosowanie schematu PegIFN $\alpha$  + RBV (4 tygodnie) wraz ze schematem BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV (44 tygodnie), dla pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pacjentów z badania RESPOND – 2. Schemat z badania randomizowanego odpowiada zalecanemu schematowi leczenia dla pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej. Charakterystyka początkowa pacjentów obejmuje takie parametry jak: płeć, wiek, masa ciała oraz stopień zaawansowania zwłóknienia choroby. Wartości wymienionych parametrów zostały wyznaczone na podstawie wyników polskich badań epidemiologicznych (rozdział 3.1).

**Tabela 2.**  
Źródła danych – charakterystyka populacji docelowej

| Parametr                    | Źródło danych  |
|-----------------------------|--|
| Płeć                        | Badania przeprowadzone w Polsce [44–50] w latach 2004–2011     |
| Wiek                        | Badania przeprowadzone w Polsce [44–50] w latach 2004–2011     |
| Masa ciała                  | Badania przeprowadzone w Polsce [45, 47–49] w latach 2004–2008 |
| Stopień zwłóknienia wątroby | Badania przeprowadzone w Polsce [47–49] w latach 2004–2008     |

## 2.4. Porównywane interwencje

W niniejszej analizie porównano boceprewir dodany do terapii standardowej (BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV) z terapią standardową (PegIFN $\alpha$  + RBV). Dawkowanie leków i długość terapii określone w ChPL oraz programie lekowym przedstawiono w dalszej części rozdziału. Schematy leczenia oceniane w badaniach klinicznych oraz ich porównanie ze schematami z ChPL przedstawiono w rozdziale 2.4.

### 2.4.1. Terapia oceniana BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV

#### Dawkowanie

Boceprewir należy stosować wyłącznie jako terapię skojarzoną z PegIFN $\alpha$  + RBV. Dawkowanie BOC określone w ChPL wynosi 3 x 800 mg dziennie podawane doustnie razem z posiłkiem. Zmniejszanie dawki BOC nie jest zalecane – w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądaney, potencjalnie związanej ze stosowaniem PegIFN $\alpha$  i/lub RBV, należy zmniejszyć przyjmowaną dawkę PegIFN $\alpha$  i/lub RBV. [51]

Dawkowanie pozostałych substancji (PegIFN $\alpha$  oraz RBV) stosowanych w skojarzeniu z BOC zostało opisane szerzej w rozdziale 2.4.2.

#### Czas trwania terapii

Schematy leczenia zalecane w ChPL BOC i programie lekowym są różne w zależności od następujących czynników:

- czy pacjent został wcześniej poddany terapii przeciwwirusowej,
- czy pacjent ma marskość wątroby,
- jak kształtuje się odpowiedź na leczenie w 8., 12. i 24. tygodniu terapii.

Szczegółowy opis schematów leczenia w zależności od wyżej wymienionych aspektów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3). Terapią trójlekową zostają objęci pacjenci:

- wcześniej nieleczeni (TN) bez marskości wątroby ze zwłóknieniem w stopniu F2 i F3 w skali METAVIR oraz z marskością wątroby (CC),
- po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (TE) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F0 i F1 w skali METAVIR.

Terapia trwa maksymalnie 48 tygodni. U pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych terapia może zakończyć się po 28 tygodniach, jeżeli poziom HCV RNA nie będzie wykrywalny w 8. i 24. tygodniu oraz nie przekroczy 100 UI/ml w 12. tygodniu. Możliwe jest także przerwanie terapii ze względu na niekorzystne wyniki poziomu wirerii w poszczególnych tygodniach. Jeżeli poziom HCV RNA w 8. tygodniu nie spadnie poniżej 1000 UI/ml lub w 12. tygodniu będzie się utrzymywał powyżej 100 UI/ml, bądź w 24. tygodniu leczenia poziom wirerii będzie wykrywalny, to należy przerwać terapię.

Tabela 3.  
Schematy leczenia boceprewirem zgodne z ChPL BOC i programem lekowym

| Wcześniejsza terapia                  | Wykrywalny poziom HCV-RNA |            |            | Czas trwania terapii |
|---------------------------------------|---------------------------|------------|------------|----------------------|
|                                       | w 8 tyg.                  | w 12. tyg. | w 24. tyg. |                      |
| <b>Pacjenci bez marskości wątroby</b> |                           |            |            |                      |



| Wcześniejsza terapia                      | Wykrywalny poziom HCV-RNA |            |            | Czas trwania terapii   |
|---|---------------------------|------------|------------|--|
|   | w 8 tyg.                  | w 12. tyg. | w 24. tyg. |  |
| Nieleczeni TN                             | NIE                       | NIE        | NIE        | <b>28 tygodni</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)</li> </ul>   |
|   | TAK                       | NIE        | NIE        | <b>48 tygodnia</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)</li> </ul>  |
| Po niepowodzeniu wcześniejszej terapii TE | NIE                       | NIE        | NIE        | <b>48 tygodni</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)</li> </ul>   |
| Niereagujący na leczenie                  | NIE                       | NIE        | NIE        | <b>48 tygodni</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 44 tygodni (do 48. tygodnia)</li> <li>lub w przypadku złej tolerancji leczenia</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 8 – 20 tygodni a następnie PegIFN<math>\alpha</math> + RBV do 48 tygodnia</li> </ul>      |
| <b>Pacjenci z marskością wątroby</b>      |                           |            |            |  |
| Nieleczeni TN                             | NIE                       | NIE        | NIE        | <b>48 tygodni</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez 44 tygodnie</li> <li>lub w przypadku złej tolerancji leczenia</li> <li>• BOC + PegIFN<math>\alpha</math> + RBV przez przynajmniej 4 tygodnie, a następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math> + RBV do 48. tygodnia</li> </ul> |

## 2.4.2. Terapia podstawowa PegIFN $\alpha$ + RBV

### Dawkowanie

Dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV określone w programie lekowym wynosi 1,5  $\mu$ g / kg masy ciała / tydzień u pacjentów powyżej 18. roku życia. Według ChPL dawka PegIFN $\alpha$ 2b powinna być ustalana na podstawie masy ciała pacjenta, zgodnie ze schematem przedstawionym w kolejnej tabeli (Tabela 4). [52]

Średnie zużycie PegIFN $\alpha$ 2b przybliżono uwzględniając dawkowanie na kg masy ciała oraz przyjmując średnią masę ciała chorych w populacji polskiej równą 75 kg (por. rozdz. 3.1.3).

Średnia dawka PegIFN $\alpha$ 2b przyjęta w analizie wynosi więc 112,5  $\mu$ g/tydzień.



Tabela 4.  
Dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2b wg ChPL

| Masa ciała [kg] | Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu ( $\mu\text{g}/0,5\text{ ml}$ ) | Dawka tygodniowa – jednorazowe podanie |               |
|-----------------|---|--|---------------|
|                 |   | ml                                     | $\mu\text{g}$ |
| <40             | 50  | 0,5                                    | 50            |
| 40-50           | 80  | 0,4                                    | 64            |
| 51-64           | 80  | 0,5                                    | 80            |
| 65-75           | 100   | 0,5                                    | 100           |
| 76-80           | 120   | 0,5                                    | 120           |
| 81-85           | 120   | 0,5                                    | 120           |
| 86-105          | 150   | 0,5                                    | 150           |
| >105            | 150   | 0,5                                    | 150           |

Dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2a w terapii skojarzonej z rybawiryną wynosi 180  $\mu\text{g}/\text{tydzień}$  (135  $\mu\text{g}/\text{tydzień}$  u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek). [52]

Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2b, zgodnie z ChPL dla PegIFN $\alpha$ 2b, wynosi:

- 800 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała poniżej 65 kg,
- 1000 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała 65–80 kg,
- 1200 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała 80–105 kg,
- 1400 mg/dobę dla pacjentów o masie ciała powyżej 105 kg. [53]

Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV określono w programie lekowym jako 1000 mg/dobę lub 1200 mg/dobę odpowiednio dla pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej i większej niż 75 kg. [52]

### Czas trwania terapii

Czas trwania terapii PegIFN $\alpha$  + RBV określono na podstawie programu lekowego. Przez cały okres leczenia stosuje się peginterferon  $\alpha$  wraz z rybawiryną. Schematy leczenia różnią się w zależności od tego: jak kształtuje się odpowiedź na leczenie w 12. i 24. tygodniu terapii. Pacjenci z wirusem o genotypie 1 powinni być leczeni przez:

- 48 tygodni, jeżeli po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV-RNA (pacjenci uzyskujący wczesną odpowiedź wirusologiczną);
- jeżeli po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2  $\log_{10}$  względem wartości wyjściowej (brak wczesnej odpowiedzi wirusologicznej), leczenie należy przerwać;
- jeżeli po 24 tygodniach terapii wirurgia HCV-RNA jest wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2  $\log_{10}$  względem wartości wyjściowej, leczenie należy przerwać [52].

## 2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji

Leczenie przewlekłego WZW-C w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego [17]. W analizie ekonomicznej przyjęto, że boceprewir stosowany w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$  + RBV w populacji docelowej analizy będzie finansowany w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia przewlekłego WZW-C.

## 2.6. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjęcie takiej perspektywy analizy podyktowane zostało jakością dostępnych danych kosztowych. O ile leczenie przeciwwirusowe finansowane jest w całości ze środków płatnika publicznego, o tyle koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów. W odnalezionych materiałach nie przedstawiano jaki jest realny udział pacjentów w kosztach tej choroby, co uniemożliwiło oszacowanie kosztów płatnika publicznego.

Ze względu na specyfikę uwzględnionych stanów zdrowia – niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby – wydaje się, że znaczna część z uwzględnionych kosztów znajduje się po stronie płatnika publicznego, gdyż będą one obejmować w dużej mierze hospitalizację czy farmakoterapię. W związku z tym przyjęte koszty można traktować jako przybliżenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

Niemniej jednak przeprowadzono dodatkową analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w której na podstawie analizy dostępnych danych i wyników symulacji przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oszacowano prawdopodobny zakres inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności.

## 2.7. Horyzont czasowy analizy

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przewlekłe WZW-C jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, która prowadzi do zagrażających życiu powikłań, takich jak niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy, których leczenie jest wysoce kosztowne. Ciężkie powikłania rozwijają się przede wszystkim u pacjentów, u których terapia przeciwwirusowa nie doprowadziła do osiągnięcia SVR (por. rozdział 3.4). Różnice w skutecznościach interwencji w zakresie SVR będą zatem przekładać się na różnice w kosztach leczenia późnych powikłań, a także w przeżywalności pacjentów i jakości ich życia. W związku z powyższym, przy ocenie opłacalności technologii stosowanych w przewlekłym WZW-C konieczne jest uwzględnienie długiego horyzontu czasowego (najlepiej dożywotniego), w którym możliwe będzie oszacowanie przyszłych skutków terapii przeciwwirusowej.

## 2.8. Źródła danych o efektach zdrowotnych

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie danych:

- dawkowanie porównywanych interwencji,
- czas trwania terapii,
- efektywność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji,
- progresja choroby,
- śmiertelność,
- użyteczność stanów zdrowia.

Schematy dawkowania analizowanych interwencji zostały ustalone na podstawie zapisów programu lekowego i ChPL. Czas trwania terapii uzależniony jest od uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej i stopnia zaawansowania zwłóknienia wątroby. Sposób wyznaczania czasu trwania terapii oraz pozostałe założenia w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 2.4.

Efektywność oraz bezpieczeństwo analizowanych interwencji modelowano na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych III fazy uwzględnionych w analizie efektywności. Szczegółowy opis metod i danych przedstawiono w rozdziale 3.3.

Dane dotyczące progresji choroby uzyskano z badań obserwacyjnych i rejestrów. Szczegóły dotyczące odnalezionych danych i ich analizę przedstawiono w rozdziale 3.4.

Dane dotyczące śmiertelności uzyskano z polskich tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) oraz z opublikowanych badań obserwacyjnych i rejestrów. Szczegółowy opis analizy zgromadzonych danych wraz z opisem źródeł przedstawiono w rozdziale 3.5.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych na drodze systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznych. Szczegóły dotyczące wyszukiwania wraz z opisem wyników przedstawiono w rozdziale 3.7.

Tabela 5.  
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

| Kategoria                    | Źródło danych   |
|------------------------------|---|
| Schematy dawkowania          | PL [17], ChPL BOC [51]  |
| Czas trwania terapii         | PL [17], SPRINT-2 [39], RESPOND-2 [40]  |
| Efektywność i bezpieczeństwo | SPRINT-2 [39], RESPOND-2 [40]   |
| Progresja choroby            | Ałazawi 2010 [54], Planas 2004 [55], Thein 2008 [56], Siebert 2003 [57], Ng 2011 [58] |
| Śmiertelność                 | GUS [59], Planas 2004 [55], El-Serag 2011 [60], ELTR [61]                             |
| Użyteczności stanów zdrowia  | Wright 2006 [62], Chong 2003 [63], del Rio 2006 [64], Siebert 2003 [57]               |

## 2.9. Pomiar kosztów

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (rozdział 3.6.1),
- koszty monitorowania leczenia przeciwwirusowego (rozdział 3.6.2),
- koszty związane z przebywaniem w poszczególnych stanach zdrowia (rozdział 3.6.3),
- koszty działań niepożądanych (rozdział 3.6.4).

Koszty terapii, w tym koszty leków, monitorowania leczenia i koszty działań niepożądanych, opracowano na podstawie badań opublikowanych w Polsce oraz zasad finansowania leczenia przeciwwirusowego w Polsce

Szczegółowy opis źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.6.

Tabela 6.  
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

| Kategoria                    | Źródło danych  |
|------------------------------|--|
| Koszty leków                 | Program lekowy [17], dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego  |
| Koszty monitorowania         | Program lekowy [17]  |
| Koszty działań niepożądanych | Katalog substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapii [17], badania kliniczne [39, 40] |
| Koszty stanów zdrowia        | Polskie badania kosztowe [65, 66], obliczenia własne   |

## 2.10. Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie, zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. [67] w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Dodatkowo, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

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

## 2.11. 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 (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) 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 [68].

## 2.12. Analiza wrażliwości

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

### 2.12.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych

i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (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).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- dla odsetków przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1] (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań);
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma (odchylenie standardowe równe 10% wartości średniej);
- dla użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1] (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań) [69].

### 2.12.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- kosztów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- odsetka mężczyzn w kohorcie początkowej,
- średniego wieku kohorty początkowej.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności parametrów oraz wyniki zawiera rozdział 9.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka początkowa pacjentów

W modelu uwzględnione zostały następujące charakterystyki pacjentów:

- płeć,
- wiek,
- masa ciała,
- zwłóknienie wątroby.

Struktura wiekowa oraz płeć chorych wpływają wyłącznie na prawdopodobieństwo zgonu z ogólnych przyczyn (*all-cause mortality*). Masa ciała determinuje zużycie PegIFN $\alpha$ 2b (dawkowanie wyrażone w jednostkach na kg masy ciała). Struktura włóknienia wątroby wpływa wyłącznie na tempo progresji zwłóknienia i marskości.

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych w populacji polskiej, które zidentyfikowano przeszukując bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz bazę Medline (przez Pubmed). Zastosowaną strategię oraz szczegółowy opis wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 18.1.1).

Zidentyfikowano 13 badań umożliwiających ocenę charakterystyk początkowych pacjentów. Ograniczeniem odnalezionych badań jest znacznie utrudniona możliwość weryfikacji czy włączeni do analiz pacjenci nie dublują się pomiędzy badaniami. Dane takie obniżają bowiem jakość oszacowania poszczególnych parametrów. Powód ten stał się przyczyną wykluczenia jednego z badań (Berak 2006 [70]), stwierdzono bowiem, że z wysokim prawdopodobieństwem obejmuje on zawężoną populację innego badania (Berak 2006 [71]). Kolejne z badań wykluczono, ponieważ zawarte w nim dane mogą być nieaktualne ze względu na upływ czasu (badanie przeprowadzone w latach 1991-1994 – Hryniewicz 1996 [72]). Odnaleziono również publikacje, w których analizowano dane z rejestru zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce (najnowsza publikacja, dla której uzyskano dostęp do pełnego tekstu obejmuje zachorowania z 2007 roku – Laskus 2009 [73]). Ze względu na odmienną w sposobie gromadzenia danych, analiz tych nie włączono do średnich charakterystyk początkowych. Pozostałe badania uwzględniono w analizie (szczegółowy dobór badań zamieszczono w poniższych rozdziałach).

Spośród odnalezionych badań, w 4 przedstawiono informacje na temat stosowania wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. W badaniach Juszczyk 2004 [47] i Juszczyk 2005 [48] odpowiednio 79% i 73% pacjentów stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni (TN). W badaniach Berak 2006 [45] i Kołakowska 2008 [49] wszyscy pacjenci należeli do grupy pacjentów wcześniej nieleczonych (TN). W pozostałych badaniach nie podano odsetka pacjentów wcześniej leczonych. Dokonując analizy



danych osobno rozważano charakterystyki pacjentów nigdy wcześniej nie poddanych terapii przeciwwirusowej), osobno natomiast wyniki badań przeprowadzonych wśród ogółu chorych.

### 3.1.1. Płeć

Odnaleziono 9 prac, w których przedstawiono informacje o płci pacjentów z przewlekłym WZW-C. W badaniach tych 62% osób stanowili mężczyźni (Tabela 7).

Tabela 7.  
Odsetek mężczyzn z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

| Badanie  | Liczebność | Odsetek mężczyzn |
|--|------------|------------------|
| <b>Badania w populacji ogólnej chorych</b>                                 |            |                  |
| Adamek 2007 [44]   | 210        | 64%              |
| Horban 2006 [46]   | 94         | 51%              |
| Juszczak 2004 [47]   | 150        | 60%              |
| Juszczak 2005 [48]   | 466        | 68%              |
| Mach 2011 [50]   | 260        | 62%              |
| Łapiński 2009 [74]   | 43         | 74%              |
| Średnia  |            | <b>64%</b>       |
| <b>Badania w populacji chorych nie leczonych wcześniej przeciwwirusowo</b> |            |                  |
| Berak 2006 [45]  | 237        | 57%              |
| Kołąkowska 2008 [49]   | 67         | 54%              |
| Średnia  |            | <b>56%</b>       |
| <b>Rejestr zachorowań na WZW-C</b>   |            |                  |
| Laskus 2009 [73]   | 2 753      | 55%              |

Struktura płci w badaniach randomizowanych na podstawie których modelowana jest skuteczność terapii trójlekowej z BOC jest zbliżona do tej obserwowanej w Polsce: w badaniu SPRINT-2 w grupie pacjentów *non-black* odsetek mężczyzn wynosił 59% (TN), a w badaniu RESPOND-2 wynosił 64% (TE).

Ostatecznie w analizie uwzględniono średnią z 8 opublikowanych badań (wyłączając rejestr zachorowań). W celu przetestowania wpływu parametru na ostateczne wyniki analizy w wariantach analizy wrażliwości przyjęto odpowiednio wartości określające odsetek mężczyzn na 100% oraz 0%.

Tabela 8.  
Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – rozkład płci

| Wariant analizy                     | Odsetek mężczyzn | Odsetek kobiet |
|-------------------------------------|------------------|----------------|
| Analiza podstawowa                  | 62%              | 38%            |
| Analiza wrażliwości (scenariusz 5a) | 100%             | 0%             |



| Wariant analizy                     | Odsetek mężczyzn | Odsetek kobiet |
|-------------------------------------|------------------|----------------|
| Analiza wrażliwości (scenariusz 5b) | 0%               | 100%           |

### 3.1.2. Wiek

Odnaleziono 8 prac, w których przedstawiono informacje o wieku pacjentów z przewlekłym WZW-C. Średnia wieku polskich pacjentów biorących udział w tych badaniach wynosi 42 lata (Tabela 9).

Tabela 9.  
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

| Badanie  | Liczebność | Wiek (SD) |
|--|------------|-----------|
| <b>Badania w populacji ogólnej chorych</b>                                 |            |           |
| Adamek 2007 [44]   | 210        | 43 (12)   |
| Horban 2006 [46]   | 94         | 43 (bd)   |
| Juszczuk 2004 [47]   | 150        | 39 (12)   |
| Juszczuk 2005 [48]   | 466        | 40 (12)   |
| Mach 2011 [50]   | 260        | 44 (12)   |
| Średnia  |            | 42 (12)   |
| <b>Badania w populacji chorych nie leczonych wcześniej przeciwwirusowo</b> |            |           |
| Berak 2006 [45]  | 237        | 42 (12)   |
| Kołąkowska 2008 [49]   | 67         | 40 (bd)   |
| Średnia  |            | 42 (12)   |
| <b>Rejestr zachorowań na WZW-C</b>   |            |           |
| Laskus 2009 [73]   | 2753       | 45        |

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); bd – brak danych

Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej jest niższy od średniego wieku pacjentów z badań SPRINT-2 (grupa *non-black*) i RESPOND-2, w których pacjenci mieli przeciętnie odpowiednio 49 i 53 lat.

W ramach niniejszej analizy przyjęto średni wiek na podstawie 7 opublikowanych badań (wyłączając rejestr zachorowań). Dodatkowo, w celu sprawdzenia wrażliwości wyników na ten parametr przetestowano scenariusze dla średniego wieku 35 – 65 lat w odstępach 10-letnich.

Tabela 10.  
Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – średni wiek

| Wariant            | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości (scenariusz 6a) | Analiza wrażliwości (scenariusz 6b) | Analiza wrażliwości (scenariusz 6c) |
|--------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Średni wiek [lata] | 42                 | 35                                  | 45                                  | 55                                  |

### 3.1.3. Masa ciała

Odnaleziono 4 prace, w których przedstawiono informacje o masie ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C. Na podstawie tych badań średnią masę ciała polskich pacjentów oszacowano na 75 kg z odchyleniem standardowym 14 kg (Tabela 11). Pacjenci włączeni do badań przeprowadzonych w populacji ogólnej charakteryzowali się nieznacznie wyższą masą ciała niż pacjenci nigdy wcześniej nie poddani terapii przeciwwirusowej (76 vs 75 kg).

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

| Badanie  | Liczebność | Masa ciała [kg] (SD) |
|--|------------|----------------------|
| <b>Badania w populacji ogólnej chorych</b>                                 |            |                      |
| Juszczak 2004 [47]   | 150        | 74 (bd)              |
| Juszczak 2005 [48]   | 466        | 76 (14)              |
| Średnia  |            | 76                   |
| <b>Badania w populacji chorych nie leczonych wcześniej przeciwwirusowo</b> |            |                      |
| Berak 2007 [45]  | 237        | 75 (bd)              |
| Kołąkowska 2008 [49]   | 67         | 72 (bd)              |
| Średnia  |            | 74                   |

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); bd – brak danych

Średnia masa ciała pacjentów w populacji polskiej różni się od średniej masy ciała pacjentów z badania SPRINT-2 (grupa *non-black*) wynoszącej około 80 kg. W badaniu SPRINT-2 jedynie 28% osób (grupa *non-black*) pochodziło z Europy, pozostała część zamieszkiwała Amerykę Północną lub Łacińską – rozmieszczenie geograficzne może tłumaczyć mniejszą masę ciała Polaków w porównaniu do uczestników badania SPRINT-2. W badaniu RESPOND-2 średnia masa ciała wynosiła 85 kg. Podobnie jak w SPRINT-2, w RESPOND-2 29% osób zamieszkiwała państwa Unii Europejskiej, a pozostali Amerykę Północną, co może tłumaczyć znaczną różnicę w przeciętnej masie ciała.

### 3.1.4. Zwłóknienie wątroby

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii trójlekowej zawierającej BOC, PegIFN $\alpha$  i RBV w populacji pacjentów dorosłych, wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera o genotypie rs 12979860 IL 28 C/T, lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera. Stanowi to poszerzenie populacji pacjentów w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego. Poszukiwano więc badań, w których przedstawiono strukturę zwłóknienia wątroby wśród polskich chorych.

We wszystkich odnalezionych badaniach, oprócz Mach 2011 [50], w celu oceny stopnia zwłóknienia pacjentów z przewlekłym WZW-C stosowano skalę Scheuera (w badaniu Mach 2011 stosowano

metodę Batts-Ludwig). Ze względu na charakter progresji choroby na dalszym etapie analizy stopnie skali Scheuera odnalezione w badaniach utożsamiono ze stopniami skali METAVIR (tego typu utożsamienia dokonywali również inni autorzy, np. Thein 2008 [56]. Z kolei w badaniu porównującym skalę oceny zwłóknienia wykazano dobrą korelację m.in. pomiędzy skalą Scheuera a METAVIR [75]).

W badaniach Berak 2007 oraz Mach 2011 rozkład stopni włóknienia przedstawiono w postaci skumulowanej dla stopni 0–2 lub 1–2 oraz 3–4, w związku z czym badania te nie zostały uwzględnione podczas ilościowej syntezy danych.

Na podstawie pozostałych 3 badań oszacowano, że u 8% pacjentów leczonych stwierdzane jest zwłóknienie wątroby 0. stopnia, 33% zwłóknienie wątroby 1. stopnia, 38% zwłóknienie wątroby 2. stopnia, 16% zwłóknienie wątroby 3. stopnia, natomiast 6% ma zwłóknienie wątroby 4. stopnia (marskość wątroby) – Tabela 12.

**Tabela 12.**  
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

| Badanie  | Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera) |            |            |            |           |
|--|---|------------|------------|------------|-----------|
|  | 0   | 1          | 2          | 3          | 4         |
| <b>Badania w populacji ogólnej chorych</b>                                 |   |            |            |            |           |
| Juszczak 2004 <sup>a</sup>   | 13%   | 40%        | 34%        | 11%        | 1%        |
| Juszczak 2005 <sup>b</sup>   | 5%  | 32%        | 39%        | 17%        | 7%        |
| <b>Srednia</b>   | <b>7%</b>                                       | <b>34%</b> | <b>38%</b> | <b>16%</b> | <b>6%</b> |
| <b>Badania w populacji chorych nie leczonych wcześniej przeciwwirusowo</b> |   |            |            |            |           |
| Kożakowska 2008 <sup>c</sup>   | 13%   | 27%        | 35%        | 17%        | 8%        |
| <b>Srednia z 3 badań</b>   | <b>8%</b>                                       | <b>33%</b> | <b>38%</b> | <b>16%</b> | <b>6%</b> |

Odsetki dotyczą zwłóknienia wątroby w stopniu 1–4 (nie uwzględniono pacjentów bez zwłóknienia wątroby)  
a) wyniki biopsji dostępne były dla 97/150 pacjentów, u 13 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0; b) wyniki biopsji dostępne były dla 386/466 pacjentów, u 5% pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0; c) wyniki biopsji dostępne były dla 60/67 pacjentów, u 8 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0

W analizach zgodnych z projektem poszerzenia populacji refundacyjnej, tj. dla pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2. w skali Scheuera, lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii o 0. lub 1. stopniu zwłóknienia wątroby w skali Scheuera przyjęto niższy rozkład zwłóknienia wyznaczony na podstawie danych przedstawionych w poprzedniej tabeli.

**Tabela 13.**  
Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – stopień włóknienia wątroby

| Stopień włóknienia | Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo | Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii |
|--------------------|---|---|
| 0                  | 0,0%  | 19,0%   |
| 1                  | 0,0%  | 81,0%   |
| 2                  | 63,7%   | 0,0%  |

| Stopień włóknienia | Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo | Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii |
|--------------------|---|---|
| 3                  | 26,4%   | 0,0%  |
| 4                  | 9,9%  | 0,0%  |

### 3.1.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 14) przedstawiono zbiorczo wszystkie dane dotyczące charakterystyki kohorty pacjentów uwzględnionej w modelu, wraz z charakterystykami kohort z badań SPRINT–2 i RESPOND–2.

Tabela 14.  
Charakterystyka początkowa pacjentów

| Parametr            | Wartość przyjęta w analizie  |
|---------------------|--|
| Odsetek mężczyzn    | 62%  |
| Wiek                | 41,5 roku  |
| Masa ciała          | 75 kg  |
| Stopień zwłóknienia | <b>Pacjenci wcześniej nie poddani terapii przeciwwirusowej</b><br>Stopień 0: 0%<br>Stopień 1: 0%<br>Stopień 2: 64%<br>Stopień 3: 26%<br>Stopień 4: 10% |
|                     | <b>Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:</b><br>Stopień 0: 19%<br>Stopień 1: 81%<br>Stopień 2: 0%<br>Stopień 3: 0%<br>Stopień 4: 0%         |

## 3.2. Schematy leczenia

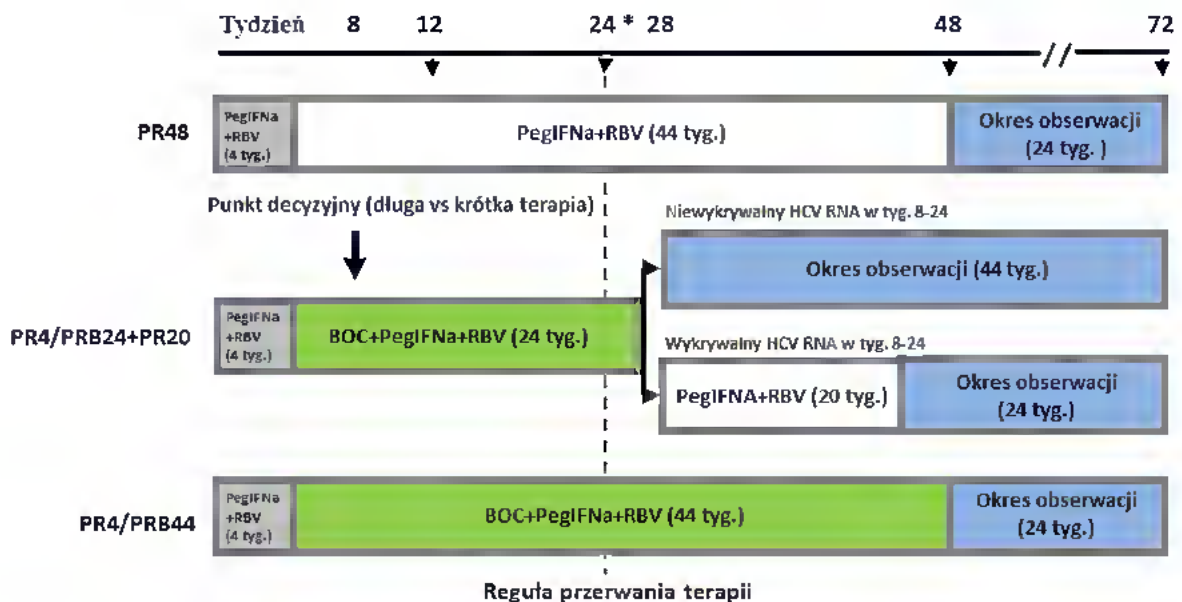
Schematy terapii trójlekowej z boceprewirem różnią się pomiędzy badaniami klinicznymi a schematami z ChPL i programu lekowego, przedstawionymi w rozdziale 2.4. Schematy różnią się tygodniami, w których dokonywana jest ocena dotycząca długości terapii lub przerwania jej ze względu na niewystarczającą skuteczność. Zgodnie z ChPL leczenie może zostać przerwane w 8., 12. lub 24. tygodniu w zależności od wykrywalnego poziomu HCV RNA. Ponadto schematy rejestracyjne różnią się w zależności od zaawansowania zwłóknienia wątroby – odmienne zasady stosuje się u pacjentów z marskością wątroby i u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najwyżej 3. Rejestracja boceprewiru do stosowania w przewlekłym WZW-C została przeprowadzona m.in. na podstawie badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2, jednak schematy oceniane w tych badaniach uległy modyfikacji na potrzeby rejestracji. Do momentu zakończenia niniejszej analizy nie opublikowano badań, w których oceniane schematy leczenia pokrywałyby się ze schematami rejestracyjnymi (por. Tabela 15).

Długość terapii trójlekowej, zarówno w ChPL jak i badaniach randomizowanych, zależy między innymi od występowania marskości wątroby oraz tego czy pacjenci byli wcześniej poddani leczeniu przeciwwirusowemu. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2, której celem była ocena skuteczności terapii stosowanej w schematach odpowiadających ChPL w populacji docelowej analizy.

Schematy rejestracyjne opisano szczegółowo w rozdziale 2.4, schematy oceniane w badaniach randomizowanych III fazy zaprezentowano na kolejnych rysunkach (Rysunek 2,

Rysunek 3).

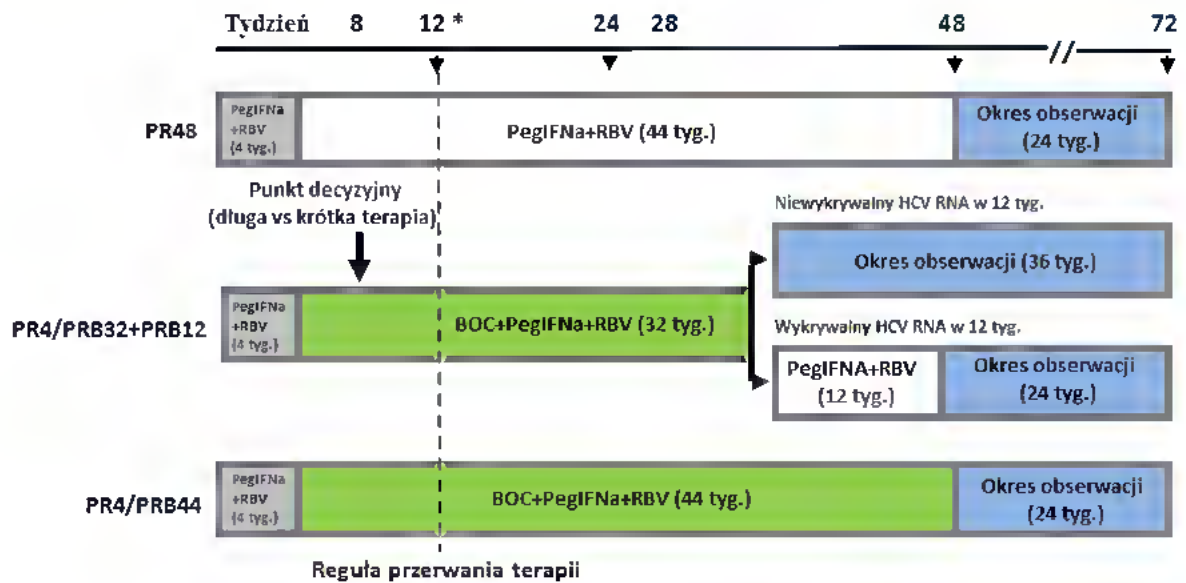
Rysunek 2.  
Schematy leczenia zastosowane w badaniu SPRINT-2



\* Pacjenci z wykrywalnym HCV-RNA w 24. tyg. leczenia przerywają terapię.



Rysunek 3.  
Schematy leczenia zastosowane w badaniu RESPOND-2



Różnice pomiędzy schematami z badań a schematami w ChPL wynikają z odmiennych reguł dotyczących przerywania leczenia oraz różnych punktów czasowych, w których dokonywano oznaczeń miana wirusa.

Zgodnie z ChPL, u pacjentów wcześniej leczonych (TE) oraz wcześniej nieleczonych (TN) decyzję odnośnie schematu leczenia przeprowadza się w oparciu o wyniki ilościowej analizy wirerii w 8. i 24. tygodniu leczenia. W badaniach SPRINT-2 i RESPOND-2 decyzję o dalszym leczeniu podejmowano natomiast w oparciu o wyniki pomiarów przeprowadzone w innych punktach czasowych:

- w badaniu SPRINT-2 obecność wirerii oceniano nie tylko w dwóch pojedynczych punktach czasowych, ale na przestrzeni okresu od 8. do 20. tyg. leczenia oraz w 24. tygodniu.
- w badaniu RESPOND-2 decyzję o leczeniu podejmowano natomiast na podstawie oznaczeń dokonywanych w dwóch pojedynczych punktach czasowych: w 8. i 12. tygodniu leczenia.

Pod względem czasu trwania terapii schemat rejestracyjny jest zgodny z warunkami badania randomizowanego w przypadku pacjentów TN, u których nie stwierdzono wirerii w obu ocenianych punktach czasowych (8. i 24. tygodniu), a także u pacjentów TE, u których w 8. tygodniu leczenia stwierdzono HCV-RNA.

Różnice odnośnie czasu trwania terapii BOC pomiędzy schematem rejestracyjnym a warunkami badania RCT dotyczyły dwóch pozostałych podgrup tj. pacjentów TN z wykrywalną wirerią w 8. tygodniu (oraz niewykrywalną w 24. tygodniu) oraz pacjentów TE z niewykrywalną wirerią w 8. i 24. tygodniu. W obu przypadkach schemat rejestracyjny po 4-tygodniowym okresie wstępnym PegIFNα + RBV, zakładał 32 tygodniowe stosowanie BOC, z 12 tygodniowym okresem terapii

podstawowej (PegIFN $\alpha$  + RBV). W badaniach klinicznych u pacjentów TN z wiremią w 8. tygodniu zakładano krótsze stosowanie BOC (przez 24 tygodnie) oraz dłuższą terapię podstawową (20 tygodni). Z kolei wśród pacjentów TE, zgodnie z ChPL, po 4-tygodniowym okresie wstępnym oraz 32-tygodniowym okresie stosowania terapii potrójnej, następuje 12-tygodniowy okres stosowania terapii podstawowej, którego nie było w badaniu RESPOND-2.

Szczegółowe zestawienie porównawcze schematów leczenia z wykorzystaniem BOC stosowanych w badaniach klinicznych ze schematami przedstawionymi w ChPL przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 15).

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i wcześniej nieleczeni są poddawani terapii zgodnie z programem lekowym i ChPL. W przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi wirusologicznej wykorzystano dane *post-hoc* z badań randomizowanych SPRINT-2 i RESPOND-2.



Tabela 15.  
Porównanie schematów terapii trójlekowej z BOC pomiędzy badaniami randomizowanymi i ChPL

| Populacja                | Schematy terapii według ChPL |         |   | Schematy zastosowane w badaniach III fazy |                 |                 | Porównanie schematów według ChPL oraz RCT  |   |
|--------------------------|------------------------------|---------|---|---|-----------------|-----------------|--|---|
|                          | Obecność HCV-RNA             |         | Czas trwania terapii  | Obecność HCV-RNA                          |                 |                 |  | Czas trwania terapii  |
|                          | 8 tyg.                       | 24 tyg. |   | 8 tyg.                                    | 12 tyg.         | 24 tyg.         |  |   |
| Pacjenci TN (SPRINT-2)   | NIE                          | NIE     | 28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5. do 28. tyg.)  | NIE <sup>a</sup>                          | ND <sup>b</sup> | NIE             | 28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5. do 28 tyg.)  | <p><b>Czas oznaczeń:</b> niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV DNA</p> <p><b>Schemat leczenia:</b> spójny</p>  |
|                          | TAK                          | NIE     | 48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5. do 36. tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.)      | TAK <sup>a</sup>                          | ND <sup>b</sup> | NIE             | 48 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) PRB przez 24 tyg. (od 5 do 28. tyg.), a następnie PR przez 20 tyg. (od 29 do 48 tyg.) | <p><b>Czas oznaczeń:</b> niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV DNA</p> <p><b>Schemat leczenia:</b> niespójny, w RCT krótsze leczenie BOC (o 8 tyg.) i dłuższe stosowanie wyłącznie PR (o 8 tyg.)</p> |
| Pacjenci TE (RESPO ND-2) | NIE                          | NIE     | 48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB + BOC przez 32 tyg. (od 5. do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.) | NIE                                       | NIE             | ND <sup>b</sup> | 36 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.)   | <p><b>Czas oznaczeń:</b> niespójny, w RCT druga analiza HCV DNA w 12. tyg leczenia (12 tyg wcześniej niż w ChPL)</p> <p><b>Schemat leczenia:</b> niespójny, w RCT krótsze stosowanie wyłącznie PR (o 12 tyg.)</p>                       |
|                          | TAK                          | NIE     |   | TAK                                       | NIE             | ND <sup>b</sup> | 48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) PRB przez 32 tyg. (od 5 do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37 do 48 tyg.)  | <p><b>Czas oznaczeń:</b> niespójny, w RCT druga analiza HCV DNA w 12. tyg leczenia (12 tyg wcześniej niż w ChPL)</p> <p><b>Schemat leczenia:</b> spójny</p>   |

wynik dla wszystkich oznaczeń przeprowadzonych w okresie od 8. do <24. tyg. (tj.: 8., 10., 12., 16. i 20. tyg. leczenia); nie stanowi osobnego kryterium dla określenia dalszego leczenia; PRB – terapia trójlekowa: PegIFNα + RBV + BOC; PR – terapia dwulekowa PegIFNα + RBV

### 3.3. Efektywność terapii

#### 3.3.1. Analizy *post-hoc*

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii dwulekowej jak i terapii z zastosowaniem boceprewiru dla pacjentów z populacji docelowej analizy ustalono na podstawie analizy *post-hoc* dla

odpowiednich subpopulacji pacjentów z badań SPRINT-2 i RESPOND-2, włączonych do analizy klinicznej. [13] Wyniki analizy *post hoc* otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Liczba pacjentów z anemią oraz leczonych erytropoetyną (EPO) była oszacowana na podstawie wszystkich pacjentów przypisanych do odpowiednich schematów leczenia. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii dla pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) uwzględniono dane pacjentów z genotypem rs 12979860IL 28 B C/T i stopniem zwłóknienia co najmniej 2 w skali METAVIR. Z uwagi na małą liczbę pacjentów wcześniej nieleczonych, z genotypem rs 12979860 IL 28 B C/T oraz ze zwłóknieniem w stopniu 4 (marskość wątroby), dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii BOC były zaczerpnięte z ramion RGT i PRB badania SPRINT-2. Dane do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) były ustalone na podstawie subpopulacji pacjentów ze stopniami zwłóknienia F0 i F1. Wartości poszczególnych parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.  
Wyniki analizy *post-hoc*

| Punkt końcowy   | Schemat terapeutyczny |               |                  |               |               |               |
|---|-----------------------|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|
|   | TN IL28B C/T, F2-F3   |               | TN IL28B C/T, F4 |               | TE F0-F1      |               |
|   | SOC<br>(n=21)         | BOC<br>(n=24) | SOC<br>(n=6)     | BOC<br>(n=10) | SOC<br>(n=48) | BOC<br>(n=87) |
| Liczba osób, które przerwały terapię przed 4. tygodniem         | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Liczba osób, które przerwały terapię między 4. i 8. tygodniem   | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Liczba osób, które przerwały terapię między 8. i 12. tygodniem  | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Liczba osób, które przerwały terapię między 12. i 24. tygodniem | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Liczba osób, które przerwały terapię między 24. i 48. tygodniem | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z wiremią wykrywalną w 8. tygodniu terapii    | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z wiremią wykrywalną w 12. tygodniu terapii   | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z wiremią wykrywalną w 24. tygodniu terapii   | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z SVR   | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z anemią                                      | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Odsetek pacjentów z anemią leczonych EPO                        | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Średni czas trwania anemii (w dniach)                           | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |
| Średni czas przyjmowania EPO (w dniach)                         | ■                     | ■             | ■                | ■             | ■             | ■             |

1) SOC – terapia standardowa PegIFN $\alpha$  + RBV;  
2) BOC – terapia oceniana BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV

### 3.3.2. Pacjenci wcześniej leczeni – badanie RESPOND-2

Oceny ekonomicznej terapii trójlekowej w populacji pacjentów wcześniej leczonych dokonano w oparciu o wyniki badania RESPOND-2, a więc dla schematu ocenianego w tej próbie klinicznej. Powodem tego jest brak zrealizowanych randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano schematy zgodne z przedstawionymi w ChPL dla boceprewiru. Wyniki dotyczące efektywności oraz profilu bezpieczeństwa dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) określono na podstawie badania klinicznego RESPOND-2 (Tabela 17).

Ryzyko względne uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów TE w grupie PR4/PRB44 względem grupy kontrolnej PR48 wyniosło 3,13 [2,02; 4,84].

Tabela 17.  
Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania RESPOND-2

| Punkt końcowy   | Schemat terapeutyczny |                   |
|---|-----------------------|-------------------|
|   | PR48 (n=80)           | PR4/PRB44 (n=161) |
| Odsetek pacjentów z EOT   | 31,3%                 | 77,0%             |
| Odsetek pacjentów z SVR   | 21,3%                 | 66,5%             |
| Odsetek pacjentów z wiramią wykrywalną w 12. tygodniu terapii a | 61,3%                 | 18,0%             |
| Odsetek pacjentów leczonych przez 36 tygodni b                  | –                     | –                 |
| Sredni czas trwania terapii przed dyskontynuacją (liczba dni)   | 76,5                  | 177,9             |
| Odsetek pacjentów z anemią                                      | 20,0%                 | 46,0%             |
| Odsetek pacjentów z anemią leczonych EPO                        | 100%                  | 100%              |

- a) spośród pacjentów, którzy nie przerwali leczenia przed 24. tygodniem;  
b) w związku z niewykrywalnym HCV-RNA w 8. i 24. tygodniu leczenia

### 3.4. Progresja choroby

Kohorta pacjentów rozpoczynająca leczenie przemieszcza się w kolejnych cyklach modelu pomiędzy poszczególnymi stanami (F1, F2, F3, CC, DC, HCC, LT, zgon). U części pacjentów leczonych przeciwwirusowo osiągnięty zostaje pozytywny efekt leczenia w postaci SVR, natomiast u innych – w razie nieskuteczności terapii – będzie występować progresja choroby. Na początku przejawiać się ona będzie w postaci progresji zwłóknienia wątroby (F1–F3), które może zakończyć się wystąpieniem wyrównanej marskości wątroby (CC). Istnieje również ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C, takich jak niewyrównana marskość wątroby (DC) lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). W przypadkach obu wymienionych powikłań, stan zdrowia pacjenta może być na tyle poważny, że niezbędne będzie wykonanie przeszczepu wątroby (LT). Na każdym etapie leczenia dodatkowo występuje ryzyko zgonu, bądź to wyłącznie z przyczyn naturalnych, bądź też z przyczyn związanych z chorobą wątroby.

W modelu przyjęto założenie, że u pacjentów w stanach F1–F3, u których uzyskano SVR, rozwój włóknienia zostaje zahamowany i tym samym u takich pacjentów nie rozwinie się marskość wątroby. Pacjenci z marskością wątroby w chwili uzyskania SVR narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia niewyrównanej marskością wątroby i raka wątrobowokomórkowego, jednak ryzyko to jest mniejsze, niż w przypadku pacjentów, u których nie udaje się uzyskać SVR. Takie założenia uzasadnione są badaniami klinicznymi, w których obserwowano zatrzymanie rozwoju włóknienia wątroby a nawet poprawę w zakresie stopnia zwłóknienia w wyniku uzyskania SVR u pacjentów bez marskości wątroby [76, 77].

W dalszej części rozdziału opisano źródła danych, na podstawie których oszacowano tempo rozwoju włóknienia wątroby i występowania powikłań przewlekłego WZW-C. Badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby odnaleziono poprzez systematyczne przeszukania baz informacji medycznej (zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 18.1).

### **3.4.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby**

Jednym z badań odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania baz danych informacji medycznej (por. rozdział 18.1) badań była praca Thein 2008 [56], której autorzy przeprowadzili przegląd (również w sposób systematyczny) publikacji dotyczących rozwoju zwłóknienia wątroby, opublikowanych do sierpnia 2008 roku. Celem pracy była estymacja prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zaawansowania zwłóknienia przy wykorzystaniu metody MMLE (estymacja metodą największej wiarygodności z wykorzystaniem łańcuchów Markowa). Odnaleziono 95 badań spełniających kryteria włączenia, przeprowadzonych wśród 33 121 pacjentów. W odróżnieniu od poprzednich prac o takiej samej tematyce (np. Frejman 2001 [78]) wykorzystanie metody MMLE pozwoliło oszacować prawdopodobieństwa zależne od stanu zdrowia pacjentów.

Publikacja Thein 2008 była najnowszym odnalezionym kompleksowym opracowaniem dotyczącym prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby i z tego też względu wykorzystano ją jako źródło danych o progresji zwłóknienia wątroby. Ponadto należy również odnotować, że prawdopodobieństwa progresji z pracy Thein 2008 zostały ocenione jako wiarygodne przez grupę ekspertów powołanych przez NICE w celu oceny wniosku o refundację boceprewir w Wielkiej Brytanii. [79]

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami F0–CC z badania Thein 2008 (Tabela 18). Przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych ze względu na znaczną heterogeniczność badań włączonych do analizy.

**Tabela 18.**  
**Prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008)**

| Rodzaj progresji | Roczne prawdopodobieństwo (SE) |
|------------------|--------------------------------|
| F0→F1            | 0,117 (0,007)                  |
| F1→F2            | 0,085 (0,005)                  |
| F2→F3            | 0,120 (0,006)                  |
| F3→CC            | 0,116 (0,006)                  |

### 3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji choroby ze stanu CC do stanów DC lub HCC przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących omawianego zagadnienia. W rezultacie dokonano przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed), odnaleziono 171 publikacji (por. rozdział 18.1.2), spośród których tylko jedno badanie spełniło kryteria włączenia do analizy, tj. było przeglądem systematycznym, w którym analizowano historię naturalną WZW-C w populacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: Alazawi 2010 [54].

Celem pracy Alazawi 2010 było przedstawienie naturalnej progresji choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C i CC. Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury (baza MEDLINE, data ostatniego przeszukania: 10 kwietnia 2010 r.), a wyszukiwanie zawężono do badań klinicznych i metaanaliz dotyczących populacji pacjentów z CC. Ostatecznie uwzględniono 13 badań, na podstawie których zestawiono dane dotyczące m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowej oraz żółtaczk w postaci rocznego ryzyka. Taki sposób prezentacji danych nie odpowiada jednak potrzebom dostosowywanego modelu, w którym należy uwzględnić prawdopodobieństwo wystąpienia dekompensacji czynności wątroby, czyli ryzyko wystąpienia pierwszego z wymienionych zdarzeń. W związku z powyższym, odpowiednich danych poszukiwano bezpośrednio w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19). W analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC wynosi 4,3% rocznie, co odpowiada średniej z przedstawionych wartości.



Tabela 19.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby

| Badanie             | N   | Roczne prawdopodobieństwo DC |
|---------------------|-----|------------------------------|
| Bruno 2009 [80]     | 324 | 3,7%                         |
| Fattovich 1997 [81] | 355 | 3,9%                         |
| Hu 1999 [82]        | 112 | 4,4%                         |
| Serfaty 1998 [83]   | 103 | 5,4%                         |
| Toshikuni 2009 [84] | 152 | 5,6%                         |
| Średnia (SE)        | 209 | 4,3% (0,6%)                  |

### 3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

Roczne ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (CC) zostało opracowane na podstawie wyników przeglądu Alazawi 2010 [54], opisanego szczegółowo w rozdziale 3.4.2. Raportowane roczne ryzyko w populacji pacjentów z CC wyniosło (na podstawie 12 badań) 3,36% rocznie (Tabela 20).

Tabela 20.  
Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z CC

| Badanie               | Liczba pacjentów | Roczne ryzyko wystąpienia HCC (%) |
|-----------------------|------------------|-----------------------------------|
| Benvegna 2004 [85]    | 312              | 2,69                              |
| Bruno 2009 [80]       | 158              | 2,33                              |
| Degos 2000 [86]       | 416              | 2,54                              |
| Fattovich 2002 [87]   | 136              | 2,49                              |
| Gramenzi 2001 [88]    | 72               | 5,50                              |
| Hu 1999 [82]          | 112              | 1,79                              |
| Mazella 1996 [89]     | 92               | 3,49                              |
| Okanoue 1999 [90]     | 55               | 7,14                              |
| Sangiovanni 2006 [91] | 214              | 3,34                              |
| Serfaty 1998 [83]     | 103              | 3,24                              |
| Shiratori 2005 [92]   | 74               | 6,96                              |
| Toshikuni 2009 [84]   | 152              | 5,60                              |
| Średnia (SE)          | 158              | 3,36 (0,4)                        |

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów będących w stanie DC określono na podstawie publikacji Planas 2004 [55] odnalezionej poprzez systematyczne przeszukanie bazy danych MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Badaną populację stanowiło 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną dekompenzacją czynności wątroby), u których nie stwierdzono HCC. Raportowano także wyniki

dotyczące wystąpień HCC oraz śmiertelności. Publikacja Planas 2004 była jedyną publikacją, na podstawie której możliwe było oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z DC. Zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC. Odpowiada to rocznemu prawdopodobieństwu zajścia omawianego zdarzenia na poziomie 0,068. (Tabela 21)

Tabela 21.  
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC

| Rodzaj progresji | Roczne prawdopodobieństwo (SE) |
|------------------|--------------------------------|
| DC→HCC           | 0,068 (0,009)                  |

### 3.4.4. Przeszczep wątroby

Zgodnie z założeniami modelu poszukiwano danych o rocznym prawdopodobieństwie otrzymania przeszczepu wątroby przez pacjentów z DC i HCC. Jedyne polskie dane dotyczące przeszczepów wątroby odnaleziono na stronie internetowej polskiego Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” [93]. W corocznych biuletynach podawana jest liczba przeszczepów wątroby oraz liczba pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. W latach 2010 – 2012 nie raportowano wskazań do przeszczepu. Jak wynika z danych z lat 2006–2012 corocznie na listę oczekujących na przeszczep wątroby wpisywanych jest 269–435 pacjentów. Spośród wszystkich oczekujących, a także spośród pacjentów, u których wykonano przeszczep, co 4. jest zakażony wirusem HCV, u zaledwie kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (Tabela 22).

Tabela 22.  
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu

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

a) uwzględnia także pacjentów z HCV i bez chorób współistniejących

W ramach oceny odsetka pacjentów u których wykonywany jest przeszczep wątroby przeanalizowano również badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Wyniki dotyczące przeszczepów przeprowadzonych wśród pacjentów z DC lub HCC przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 23).



Tabela 23.  
Odsetek pacjentów z DC i/lub HCC, u których przeprowadzono przeszczep wątroby

| Publikacja       | Liczba przeszczepów | Liczba z DC i/lub HCC pacjentów ogółem | Odsetek przeszczepów |
|------------------|---------------------|--|----------------------|
| Planas 2004      | 5                   | 200                                    | 2,5%                 |
| Fattovich 1997   | 6                   | 94                                     | 6,4%                 |
| Sangiovanni 2006 | 5                   | 68                                     | 7,4%                 |
| Benvegna 2004    | 7                   | 101                                    | 6,9%                 |
| Serfaty 1998     | 3                   | 26                                     | 11,5%                |
| Bruno 2009       | 9                   | 131                                    | 6,9%                 |
| Gramenzi 2004    | 4                   | 52                                     | 7,7%                 |

Z danych zaprezentowanych w powyższej tabeli nie można jednak wyznaczyć rocznego prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu ze względu na brak danych dotyczących okresu obserwacji analizowanych grup pacjentów.

W publikacji Bennet 1997 [94] oszacowano, że roczne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu wątroby przez pacjenta z DC wynosi 3,1% w USA. W analizie ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach niemieckich (Siebert 2003 [57]) uwzględniono mniejszą liczbę transplantacji *per capita* w Niemczech porównaniu z USA, przyjmując roczne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu przez pacjentów z DC na poziomie 2,2%. Ze względu na brak wystarczająco szczegółowych danych pozwalających na przeprowadzenie podobnego oszacowania w Polsce, w analizie przyjęto 2,2% jako przybliżenie prawdopodobieństwa transplantacji u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Takie prawdopodobieństwo wydaje się być zgodne z wynikami badań przeprowadzonych w USA. Według SRTR (*Scientific Registry of Liver Transplant Recipients*) od 1999 do 2007 roku liczba biorców zainfekowanych HCV wzrosła do rekordowego poziomu 2481 w 2006 roku i pozostała na stosunkowo stabilnym poziomie ok. 2400 przeszczepów rocznie [95]. Ponadto, jak wynika z badania Davis 2010 [96], rozpowszechnienie DC związanej z zakażeniem HCV wzrosło po 1995 roku do poziomu 103 117 chorych. Na podstawie tych danych roczne prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjenta z DC wynosi 2,33% (2400/103 117 osób).

W analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC jest takie samo jak dla pacjentów z DC. Odnalezione badania wskazują na znaczne ryzyko wystąpienia nawrotu zakażenia u pacjentów po transplantacji wątroby. [97, 98] Ze względu na fakt, że przeszczepy wątroby wykonywane są u względnie niewielkiego odsetka pacjentów, w analizie przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci po przeszczepie nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej.

**Tabela 24.**  
Prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu przyjęte w analizie

| Rodzaj progresji | Roczne prawdopodobieństwo (SE) |
|------------------|--------------------------------|
| DC→LT            | 0,022 (0,004)                  |
| HCC→LT           |                                |

### 3.4.5. Progresja u pacjentów z SVR

W dostosowywanym modelu uwzględniono możliwość wystąpienia HCC lub DC u pacjentów z CC, u których leczenie przeciwwirusowe było skuteczne, tj. którzy uzyskali SVR. Danych dotyczących ryzyka progresji CC u pacjentów z SVR poszukiwano w opracowaniach wtórnych zindeksowanych w bazie MEDLINE. Przeprowadzono systematyczne przeszukanie, zastosowaną strategię przedstawiono w aneksie (por. rozdział 18.1.2). Spośród 171 prac tylko jedna – Ng 2011 [58] – była przeglądem systematycznym, w którym oceniano wpływ SVR na występowanie ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C (DC, HCC).

W pracy Ng 2011 porównywano m.in. ryzyko progresji choroby u pacjentów z przewlekłym WZW-C, u których leczenie przeciwwirusowe zakończyło się powodzeniem (uzyskano SVR) z ryzykiem w grupie pacjentów leczonych nieskutecznie (bez SVR). Przegląd systematyczny prac opublikowanych w okresie od stycznia 1991 do marca 2011 roku przeprowadzono w bazie MEDLINE. Kryteria włączenia uwzględniały: przedstawienie informacji o czasie utrzymywania się SVR lub informacji o wpływie SVR na ryzyko wystąpienia HCC, DC oraz na przeżycie chorych. Uwzględniano także badania, w których opisywano czas utrzymywania się SVR. Z analizy wykluczano natomiast badania, w których okres obserwacji był mniejszy od 2 lat oraz badania, w których planowany czas trwania leczenia różnił się od ogólnie przyjętych standardów.

#### Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z SVR i CC

W przeglądzie Ng 2011 odnaleziono 3 publikacje dotyczące wystąpienia nowych przypadków HCC u pacjentów z CC, którzy osiągnęli SVR (Hirakawa 2008 [99], Mallet 2008 [100], Cardoso 2010 [101]).

Jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania Hirakawa 2008 było występowanie SVR, w związku z czym badanie to nie dostarczało informacji o ryzyku względnym wystąpienia HCC (brak grupy kontrolnej). Wyniki pozostałych dwóch badań poddano metaanalizie, w celu uzyskania ilorazu szans (OR) wystąpienia HCC u pacjentów z SVR względem pacjentów bez SVR. Metaanaliza wyników wykazała, że iloraz szans uzyskany na podstawie obu badań wyniósł 0,302 [0,145; 0,631] (Tabela 25). Oznacza to, że szansa na wystąpienie komplikacji wśród pacjentów bez SVR wynosi 3:1 względem pacjentów z SVR.

**Tabela 25.**  
Iloraz szans wystąpienia HCC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR

| Rodzaj progresji | OR [CI95%]           | SE(ln) |
|------------------|----------------------|--------|
| SVRCC→HCC        | 0,302 [0,145; 0,631] | 0,376  |

### Ryzyko wystąpienia DC u pacjentów z SVR i CC

W przeglądzie systematycznym Ng 2011 odnaleziono 3 publikacje, w których raportowano liczbę pacjentów z SVRCC, u których wystąpiła DC (Bruno 2001 [102], Trapero-Marugan 2011 [103], Iacobellis 2007 [104]). Metaanaliza wyników wymienionych badań nie była jednak możliwa ze względu na fakt, że wyłącznie w publikacji Iacobellis 2007 opisano pacjentów, u których nie uzyskano SVR. Iloraz szans wystąpienia DC w tym badaniu wyniósł 0,336 [0,089; 1,271] (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Iloraz szans wystąpienia DC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR

| Rodzaj progresji | OR [CI95%]          | SE(ln) |
|------------------|---------------------|--------|
| SVRCC→DC         | 0,336 [0,089;1,271] | 0,679  |

### Kompilacja danych

Współczynniki ilorazów szans przedstawione w powyższych tabelach (Tabela 25, Tabela 26) zastosowano do prawdopodobieństw przejść CC→HCC oraz CC→DC wyznaczonych dla populacji pacjentów bez SVR, które wyniosły odpowiednio 3,4% i 4,3% (Tabela 19, Tabela 20).

Błędy standardowe dla prawdopodobieństw progresji u pacjentów z SVR wyznaczono z wykorzystaniem metody bootstrappingu. Wylosowano 100 000 par liczb z rozkładów dla prawdopodobieństw wystąpienia HCC/DC u pacjentów z CC i bez SVR oraz rozkładów dla OR. Dla każdej takiej pary wyznaczone zostały następnie prawdopodobieństwo wystąpienia HCC/DC u pacjentów z CC i SVR. Wariancję i przedziały ufności wyznaczono na podstawie tak otrzymanej próbki 100 000 prawdopodobieństw. Na potrzeby przeprowadzonych symulacji przyjęto rozkład lognormalny dla OR oraz rozkład beta dla prawdopodobieństw progresji u pacjentów bez SVR o parametrach odpowiadających danym z badań. Wyestymowane wartości prawdopodobieństw oraz ich błędy standardowe przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z CC i SVR

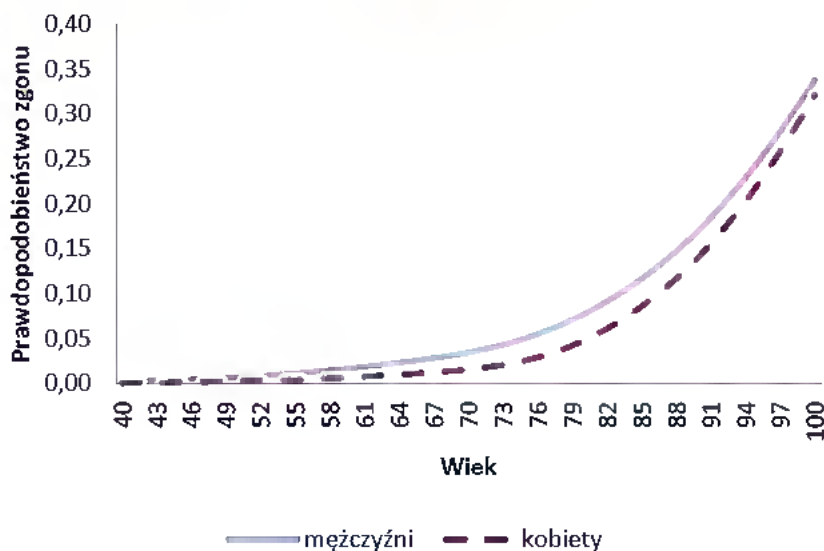
| Progresja | Prawdopodobieństwo przejścia (SE) |
|-----------|-----------------------------------|
| SVRCC→HCC | 0,011 (0,005)                     |
| SVRCC→DC  | 0,015 (0,014)                     |

### 3.5. Śmiertelność

#### 3.5.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

Śmiertelność pacjentów bez cech dekompensacji czynności wątroby przyjęto na poziomie śmiertelności populacji ogólnej Polski – tj. założono, że w tym stadium choroby nie występuje zwiększone ryzyko zgonu z powodu przewlekłego WZW-C. W modelu zaimplementowano roczne prawdopodobieństwa zgonu z podziałem na płeć oraz wiek pacjentów uzyskane z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [59]. Prawdopodobieństwo zgonu przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1.  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2013 roku



#### 3.5.2. Niewyrównana marskość wątroby

Prawdopodobieństwo zgonu z powodu DC określono na podstawie publikacji Planas 2004 [55] odnalezionego poprzez systematyczne przeszukanie bazy danych MEDLINE (por. rozdział 18.1.3). Badaną populację stanowiło 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną dekompensacją czynności wątroby), u których nie stwierdzono HCC. Była to jedyna odnaleziona publikacja, w której opublikowano dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu DC.

Zgodnie z analizą przeżycia pacjentów z DC, prawdopodobieństwo zgonu w ciągu pierwszego roku od wystąpienia objawów wynosiło 0,182 a prawdopodobieństwo 5-letnie odpowiednio 0,492, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo w kolejnych latach w wysokości 0,112 (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Śmiertelność z powodu DC w pierwszym i kolejnych latach od pojawienia się objawów

| Parametr                                | Prawdopodobieństwo | SE    |
|---|--------------------|-------|
| Śmiertelność z powodu DC (pierwszy rok) | 0,182              | 0,027 |
| Śmiertelność z powodu DC (kolejne lata) | 0,112              | 0,014 |

### 3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy

Odnaleziono 3 prace raportujące wyniki rejestrów dotyczących śmiertelności związanej z HCC: El Serag 2011 [60], Olivier 2010 [105], Borie 2008 [106].

Borie 2008 prezentuje wyniki badania populacyjnego przeprowadzonego we Francji. W okresie 1997–1998 zarejestrowano 1 007 pacjentów z HCC, u 79% zdiagnozowanych występowała marskość wątroby. 5-letnie przeżycie wśród wszystkich chorych wyniosło 7%, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 0,41.

W pracy Olivier 2010 przeanalizowano 729 przypadków HCC zdiagnozowanych w latach 1990–2002. U 90% chorych występowała marskość wątroby, która wywołana była przez wirus HCV u 1 na 8 chorych. Roczne przeżycie wyniosło 37%, dwuletnie 24%, a trzyletnie 16%. Trzyletnie przeżycie implikuje roczne prawdopodobieństwo zgonu na poziomie 0,46.

W pracy El-Serag 2011 przeanalizowano przeżycie 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) zdiagnozowanych w latach 1997–2007. Przeżycie roczne i trzyletnie wynosiło odpowiednio 43% i 19%. Roczne prawdopodobieństwo zgonu wyniosło 0,421 (na podstawie przeżycia po 3 latach).

Wyniki wszystkich trzech odnalezionych prac w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC są zbliżone, w analizie wykorzystano dane z publikacji El-Serag 2011, ponieważ zostało przeprowadzone na największej liczbie chorych oraz było najbardziej aktualne – biorąc pod uwagę czas diagnozy HCC (Tabela 29). Parametr określający prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC nie został uwzględniony w probabilistycznej analizie wrażliwości ze względu na niewielką wariancję wynikającą z dużej liczebności badanych.

**Tabela 29.**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

| Parametr                  | Prawdopodobieństwo |
|---------------------------|--------------------|
| Śmiertelność z powodu HCC | 0,421              |



### 3.5.4. Przeszczep wątroby

Śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie wyników Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR). [61] W tworzeniu ELTR bierze udział 153 ośrodki transplantacyjne z 27 państw europejskich, w tym 4 ośrodki z Polski. Szacuje się, że rejestr ten uwzględnia dane dotyczące 98% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie. W latach 1968–2012 zebrano informacje o 113 627 przeszczepach, uwzględniając aspekty takie jak wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne.

Wyniki rejestru dostępne są w postaci slajdów na stronie internetowej ELTR i obejmują dane za okres od 1988 do końca 2012 roku. W tym czasie wykonano 99 240 przeszczepów wątroby, z czego 55 714 (57%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym i 15 197 (16%) z powodu raka wątrobowokomórkowego. W ciągu roku od przeszczepu zmarło 18% biorców z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym lub z nowotworem (Tabela 30). Śmiertelność w kolejnych latach była niższa niż w pierwszym roku i wynosiła średniorocznie 8,99% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 6,15% dla pacjentów z nowotworem (na podstawie przeżycia 10-letniego,

Tabela 31).

Tabela 30.  
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

| Wskazanie do przeszczepu                       | N      | Przeżycie po przeszczepie wątroby |        |       |       |        |
|--|--------|-----------------------------------|--------|-------|-------|--------|
|  |        | 1 rok                             | 3 lata | 5 lat | 8 lat | 10 lat |
| Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym | 55 597 | 83%                               | 77%    | 72%   | 65%   | 61%    |
| Nowotwór                                       | 15 177 | 82%                               | 68%    | 60%   | 52%   | 47%    |

Tabela 31.  
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

| Wskazanie do przeszczepu                       | Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie (SE) |              |
|--|---|--------------|
|  | Pierwszy rok                                  | Kolejne lata |
| Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym | 17%   | 8,99%        |
| Nowotwór                                       | 18%   | 6,15%        |

W Polsce dane dotyczące przeszczepów wątroby raportowane są w biuletynach Poltransplantu [107]. Najnowsze wydanie opracowano w marcu 2013 roku, obejmuje ono dane za okres od 1998 do 2012 roku [108]. Dane dotyczące przeżycia prezentowane są w postaci odsetka pacjentów przeżywających 3, 12, 36, 60 i 120 miesięcy po przeszczepie, ponadto przedstawiane są łącznie dla wszystkich przeszczepów wątroby, niezależnie od wskazania (Tabela 32). Dodatkowo raportowano

dane dotyczące przeżycia pacjentów po przeszczepieniu wątroby pobranej od dawców żywych (Tabela 33). Z danych ELTR wynika, że zróżnicowanie śmiertelności ze względu na wskazanie do przeszczepu jest znaczne: np. 5-letnie przeżycie biorców z marskością wątroby wywołaną zakażeniem wirusowym wynosi 69%, podczas gdy u biorców z pierwotną marskością żółciową odsetek przeżywających 5 lat wynosi 80%. [61] 5-letnie przeżycie wszystkich polskich pacjentów (niezależnie od wskazania) wynosi 75% (Tabela 32), według danych ELTR okres taki – niezależnie od wskazania do przeszczepu – przeżywa 79% dzieci i 70% dorosłych [61]. Wydaje się, że przeżycie po przeszczepie wątroby obserwowane w Polsce nie odbiega w znaczący sposób od średniej europejskiej, w związku z czym wykorzystanie danych z ELTR nie ogranicza wiarygodności modelowania choroby w niniejszej analizie.

**Tabela 32.**  
Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby

| Rok po przeszczepie | Dane Poltransplant <sup>a</sup> |                  |           | ELTR: marskość wywołana HCV | ELTR: HCC |
|---------------------|---------------------------------|------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                     | N                               | N przeżywających | Przeżycie | Przeżycie                   | Przeżycie |
| 1                   | 2224                            | 2122             | 88%       | 82%                         | 82%       |
| 3                   | 1719                            | 1323             | 79%       | 74%                         | 66%       |
| 5                   | 1274                            | 943              | 76%       | 69%                         | 59%       |

a) przeszczep od zmarłych dawców

**Tabela 33.**  
Wyniki przeszczepienia wątroby pobranej od dawców żywych.

| Rok po przeszczepie | Dane Poltransplant <sup>a</sup> |                  |           |
|---------------------|---------------------------------|------------------|-----------|
|                     | N                               | N przeżywających | Przeżycie |
| 1                   | 207                             | 173              | 91%       |
| 3                   | 167                             | 128              | 87%       |
| 5                   | 127                             | 92               | 85%       |
| 10                  | 41                              | 24               | 75%       |

dane od roku 1999

W analizie ekonomicznej śmiertelność po przeszczepie wątroby ustalono na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Ze względu na wyższą skuteczność terapii trójlekowej z boceprewirem od terapii standardowej założenie takie jest konserwatywne względem alternatywnego – przyjęcia ryzyka zgonu odpowiadającego pacjentom u których przeszczep wykonano z powodu HCC. Wartości prawdopodobieństw przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).



Tabela 34.  
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

| Parametr                          | Prawdopodobieństwo |
|-----------------------------------|--------------------|
| Śmiertelność po LT (1. rok)       | 0,170              |
| Śmiertelność po LT (kolejne lata) | 0,0899             |

## 3.6. Koszty

### 3.6.1. Koszty leków

#### Boceprewir

Koszt boceprewiru uzyskano od Zamawiającego. Zgodnie z otrzymaną informacją [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Koszt 1 opakowania zawierającego 336 tabletek BOC (wystarczające na 28 dni terapii przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL, tj. 3 x 800 mg na dobę) wynosi [REDAKTOWANE] (cena hurtowa). Oznacza to, że tygodniowa terapia będzie kosztowała [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] Urzędowe ceny zbytu wyznaczono przy założeniu 8% podatku VAT, a ceny hurtowe wyznaczono dla 5% marży hurtowej, która obowiązuje od 01.01.2014 roku [109].

Tabela 35.  
Koszty BOC uwzględnione w analizie ekonomicznej

| Scenariusz    | Cena zbytu netto [zł] | Urzędowa cena zbytu [zł] | Cena hurtowa [zł] | Koszt tygodnia terapii [zł] |
|---------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]         | [REDAKTOWANE]            | [REDAKTOWANE]     | [REDAKTOWANE]               |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]         | [REDAKTOWANE]            | [REDAKTOWANE]     | [REDAKTOWANE]               |

VAT = 8%; marża hurtowa = 5%; 1 opakowanie zawiera 336 tabletek po 200 mg

#### PegIFNa + RBV

Zarówno PegIFNa2a, PegIFNa2b, jak i RBV finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” (ICD-10 B 18.2) [17]. W analizie przyjęto konserwatywnie, że koszt rybawiryny wynosi 0 zł. Wynika to z faktu, iż przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty rybawiryny były pokrywane w ramach kosztów interferonów alfa (stosowanych w terapii w skojarzeniu z rybawiryną) i po zmianach zasad refundacyjnych prawdopodobnie również zachowano taką normę. Koszt rybawiryny wyznaczony na podstawie kwoty refundacji preparatu i liczby zrefundowanych opakowań publikowanych przez NFZ jest znikomy. [110] W związku z powyższym, przyjęto w analizie, że koszty terapii z zastosowaniem interferonów pegyloowanych w leczeniu WZW C obejmują koszty pełnej terapii skojarzonej PegIFNa2 + RBV, wliczając rybawirynę

w cenę interferonów. W analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki przy uwzględnieniu cen RBV zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia.

W poniższej tabeli (Tabela 36) zamieszczono informacje na temat cen i dawek PegIFNa dostępnych w ramach programu lekowego.

Tabela 36.  
Ceny PegIFNa

| Substancja czynna  | Nazwa, postać i dawka leku  | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Cena za 1 µg |
|--------------------|---|---------------------|--------------|--------------|
| Peginterferon α 2a | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml   | 405,00 zł           | 425,25 zł    | 2,36 zł      |
|                    | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 µg/0,5 ml  | 664,99 zł           | 698,24 zł    | 2,59 zł      |
|                    | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 µg/0,5 ml  | 810,00 zł           | 850,50 zł    | 2,36 zł      |
|                    | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml  | 664,99 zł           | 698,24 zł    | 2,59 zł      |
|                    | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml  | 810,00 zł           | 850,50 zł    | 2,36 zł      |
| Peginterferon α 2b | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml | 297,00 zł           | 311,85 zł    | 6,24 zł      |
|                    | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml | 712,80 zł           | 748,44 zł    | 6,24 zł      |
|                    | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml | 475,20 zł           | 498,96 zł    | 6,24 zł      |
|                    | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml | 891,00 zł           | 935,55 zł    | 6,24 zł      |
|                    | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml  | 594,00 zł           | 623,70 zł    | 6,24 zł      |

Ceny i dawki RBV dostępnej w ramach programu lekowego zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.  
Ceny RBV

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku    | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Limit finansowania |
|-------------------|-------------------------------|---------------------|--------------|--------------------|
| Rybawiryna        | Copegus, tabl. powł., 400 mg  | 1261,98 zł          | 1325,08 zł   | 1324,90 zł         |
|                   | Copegus, tabl. powł., 200 mg  | 1893,02 zł          | 1987,67 zł   | 1987,34 zł         |
|                   | Rebetol, kaps. twarde, 200 mg | 1577,26 zł          | 1656,12 zł   | 1656,12 zł         |

W poniższej tabeli (Tabela 38) zestawiono tygodniowe i całkowite koszty stosowania wyżej wymienionych leków. Przedstawione koszty są ponoszone w całości przez płatnika publicznego. Analiza podstawowa zostanie przeprowadzona dla Peginterferonu α-2b (por. rozdział 1.5). Cena 1 µg substancji wynosi 6,24 zł. Do analizy wrażliwości przyjęto cenę PegIFNa2a. Cena za jednostkę substancji w zależności od dawki wynosi 2,36 zł (90 µg w opakowaniu) lub 2,59 zł (135 µg

w opakowaniu). Konserwatywnie w analizie przyjęto cenę 2,36 zł/1 µg substancji jako że jest to najniższa cena. Kalkulacji dokonano, zgodnie z zaleceniami programu lekowego, dla tygodniowej dawki 180 µg. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszt rybawiryny zgodny z limitem finansowania w obwieszczeniu Ministra Zdrowia przy dawkowaniu 1200 mg oraz 1000 mg na dobę.

Tabela 38.  
Koszty terapii PegIFNα i RBV

| Substancja    | Dawka                    | Koszt tygodniowej terapii [zł] | Czas trwania terapii w tygodniach | Całkowity koszt terapii [zł] |
|---------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| PegIFNα2b+RBV | 1,5 µg / kg m.c. / tydz. | 702                            | 12                                | 8 420                        |
|               |                          |                                | 24                                | 16 840                       |
|               |                          |                                | 48                                | 33 680                       |
|               |                          |                                | 72                                | 50 520                       |
| PegIFNα2a+RBV | 180 µg / tydz.           | 851                            | 12                                | 10 206                       |
|               |                          |                                | 24                                | 20 412                       |
|               |                          |                                | 48                                | 40 824                       |
|               |                          |                                | 72                                | 61 236                       |

Koszty PegIFNα2b obliczono dla pacjenta o masie ciała równej 75 kg (por. rozdział 3.1.3)

Tabela 39.  
Koszty terapii PegIFNα i RBV (analiza wrażliwości)

| Substancja    | Dawka                                       | Koszt tygodniowej terapii [zł] | Czas trwania terapii w tygodniach | Całkowity koszt terapii [zł] |
|---------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| PegIFNα2b+RBV | 1,5 µg / kg m.c. / tydz.+<br>1200 mg / dobę | 1 199                          | 12                                | 14 382                       |
|               |   |                                | 24                                | 28 764                       |
|               |   |                                | 48                                | 57 528                       |
|               |   |                                | 72                                | 86 292                       |
| PegIFNα2b+RBV | 1,5 µg / kg m.c. / tydz.+<br>1000 mg / dobę | 1 116                          | 12                                | 13 389                       |
|               |   |                                | 24                                | 26 778                       |
|               |   |                                | 48                                | 53 557                       |
|               |   |                                | 72                                | 80 335                       |

### 3.6.2. Koszty monitorowania

Monitorowanie terapii interferonami α finansowane jest w ramach programu lekowego. Roczny ryczałt za diagnostykę pacjenta stosującego PegIFNα wyceniono na 69 punktów rozliczeniowych.[111, 112]. Ryczałt ten dotyczy zarówno terapii podstawowej PegIFNα + RBV jak i terapii trójlekowej, gdyż boceprewir jest stosowany łącznie z peginterferonem i rybawiryną. Wartość punktu rozliczeniowego została ustalona na podstawie umów ze świadczeniodawcami na 2014 rok [113] i wynosi 52 zł. Roczny koszt monitorowania wynosi zatem 3 588 zł. Świadczenia mogą być rozliczane jednorazowo (raz w roku) lub w częściach wykonanych. Przy założeniu 52 tygodni w roku, tygodniowy koszt monitorowania wynosi 69 zł (Tabela 40).

W analizie założono, że terapia trójlekowa będzie wymagała zbliżonej częstotliwości monitorowania jak terapia PegIFN $\alpha$  + RBV i w związku z tym koszty monitorowania nie ulegną zmianie.

Tabela 40.  
Koszty monitorowania

| Świadczenie  | Wycena punktowa | Wartość punktu [zł] | Koszt tygodniowy [zł] | Koszt roczny [zł] |
|--|-----------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW-C PegIFN $\alpha$ , ryczałt roczny | 69              | 52                  | 69                    | 3 588             |

### 3.6.3. Koszty stanów zdrowia

W dostosowywanym modelu ekonomicznym zostały uwzględnione następujące stany zdrowia związane z przewlekłym WZW-C:

- przewlekłe WZW-C: F0, F1, F2, F3 – z podziałem na SVR oraz brak SVR,
- wyrównana marskość wątroby (CC) – z podziałem na SVR i brak SVR,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT).

Pacjenci znajdujący się w powyższych stanach zdrowia, w szczególności tych związanych z późnymi powikłaniami przewlekłego WZW-C, wymagają wdrożenia kompleksowego leczenia. Oszacowanie kosztów tej terapii wymaga posiadania szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów, których poszukiwano w bazach informacji medycznych. Poszukiwano także badań kosztowych, których wykorzystanie w niniejszej analizie cechowałoby się mniejszą niepewnością niż próba oszacowania tych kosztów na podstawie wtórnych danych zaczerpniętych z literatury.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed [114]) oraz GBL zidentyfikowano 2 publikacje, których autorzy wyznaczyli koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C w Polsce: Orlewska 2003 [65] i Simon 2006 [66] (szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 18.1.1).

W badaniu Simon 2006 przeprowadzono analizę kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w szczególności wycena stanów zdrowotnych uwzględnia leki nierefundowane). Dane o zużyciu zasobów zebrano wśród 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. Średnia wieku pacjentów wynosiła 44 lata, 32% chorych zakażonych było genotypem 2 lub 3. U 15% pacjentów zdiagnozowano łagodne przewlekłe WZW-C, u 78% umiarkowane, a u 7% – marskość wątroby. Koszty wyznaczone w tym badaniu, zaktualizowane przy pomocy wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 42). W badaniu Orlewska 2003 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w ramach której

porównano PegIFN $\alpha$ 2a+RBV z IFN $\alpha$ 2b+RBV. W celu oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW-C przeprowadzono ankiety wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie oraz przeprowadzono retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Koszty wyznaczono w cenach z 2003 roku. Wartości zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 42). Oceny kosztów dokonano z perspektywy wspólnej (pacjent i płatnik publiczny), przy czym nie wyróżniono udziału obu płatników w kosztach całkowitych.

Nie odnaleziono prac, w których wyznaczono by koszty wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Na podstawie badań Simon 2006 oraz Orlewska 2003 także nie można było wyznaczyć udziału płatnika publicznego w kosztach całkowitych.

Tabela 41.  
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań – dane oryginalne

| Stan zdrowia         | Koszt [zł]                    |                       |                       |        |
|----------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
|                      | Simon 2006                    | Orlewska 2003         |                       |        |
| F1                   | 652                           | 4 153                 |                       |        |
| F2-F3                | 897                           |                       |                       |        |
| CC                   | 12 198                        | 1 919                 |                       |        |
| DC                   | Wodobrzusze                   | Reagujące             | 8 620                 | 38 213 |
|                      |                               | Oporne                | 17 615                |        |
|                      | Encefalopatia                 | 1. rok                | 22 195                |        |
|                      |                               | Kolejne lata          | 25 341                |        |
|                      | Krwawienie z żyłaków przelyku | 1. rok                | 60 033                |        |
|                      |                               | Kolejne lata          | 17 693                |        |
|                      | Średnia                       | 1. rok                | 30 283                |        |
|                      |                               | Kolejne lata          | 20 217                |        |
|                      | HCC                           | 15 556                | 39 518                |        |
|                      | LT                            | Pierwszy rok: 176 974 | Pierwszy rok: 200 800 |        |
| Kolejne lata: 30 000 |                               | Kolejne lata: 33 600  |                       |        |

Tabela 42.  
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań – dane zaktualizowane do cen z 2014 roku

| Stan zdrowia | Koszt [zł] |               |
|--------------|------------|---------------|
|              | Simon 2006 | Orlewska 2003 |
| F1           | 861        | 5 486         |
| F2-F3        | 1 185      |               |



| Stan zdrowia | Koszt [zł]                    |                       |        |        |
|--------------|-------------------------------|-----------------------|--------|--------|
|              | Simon 2006                    | Orlewska 2003         |        |        |
| CC           | 16 114                        | 2 535                 |        |        |
| DC           | Wodobrzusze                   | Reagujące             | 11 388 | 50 481 |
|              |                               | Oporne                | 23 271 |        |
|              | Encefalopatia                 | 1. rok                | 29 321 |        |
|              |                               | Kolejne lata          | 33 477 |        |
|              | Krwawienie z żyłaków przełyku | 1. rok                | 79 306 |        |
|              |                               | Kolejne lata          | 23 374 |        |
|              | Średnia                       | 1. rok                | 40 005 |        |
| Kolejne lata |                               | 26 707                |        |        |
| HCC          | 265 268                       | 52 205                |        |        |
| LT           | Pierwszy rok: 233 792         | Pierwszy rok: 265 268 |        |        |
|              | Kolejne lata: 39 632          | Kolejne lata: 44 387  |        |        |

Oceniając tylko i wyłącznie metodykę badań Simon 2006 i Orlewska 2003 trudno wskazać, które z nich jest bardziej wiarygodne w kontekście niniejszej analizy. Koszty w pracy Orlewska 2003 są przeważnie większe niż w Simon 2006, za wyjątkiem stanu CC – najbardziej zaawansowanego stopnia zwłóknienia wątroby. Biorąc pod uwagę specyfikę choroby wydaje się, że koszty leczenia CC powinny być większe, niż w łagodniejszych stadiach zwłóknienia wątroby. W analizach kosztów z innych państw [57, 62, 115–122] różnica między kosztami stanów zwłóknienia wątroby i CC była 2-6-krotna, ponadto koszty stanów CC i HCC różniły się znacząco (nawet kilkudziesięciokrotnie). W świetle powyższych obserwacji koszty stanu CC w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone (względem stanów F1–F3 oraz HCC).

Odnosząc względne relacje kosztów poszczególnych stanów z badań polskich do badań zagranicznych wybrano publikację Orlewska 2003 jako główne źródło danych kosztowych dla stanów zdrowia w niniejszej analizie.

Dla wszystkich stanów oprócz F1–F3 wykorzystano koszty z Orlewska 2003 zaktualizowane do cen z 2014 roku. Koszty zostały zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) do cen z 2014 roku przemnażając koszty z 2003 roku przez wskaźniki inflacji z poszczególnych lat. Wskaźniki za lata 2004 – 2014 pochodzą ze strony Głównego Urzędu Statystycznego [123]. Nie wykorzystano danych o wycenie stanów F1–F3 ze względu na brak informacji o przyczynach różnicy w kosztach między stanami F1–F3 oraz wyrównaną marskością wątroby – koszt łagodniejszych stanów jest ponad dwukrotnie wyższy (5 486 zł vs 2 535 zł). Koszty związane z przewlekłym WZW-C bez marskości wątroby oszacowano na podstawie zużycia zasobów z badania Simon 2006: autorzy przyjęli 4 wizyty ambulatoryjne rocznie w stanie F1 oraz 6 wizyt w stanach F2 i F3; wszystkie leki przyjmowane w F1–F3 w Simon 2006 są nierefundowane, dlatego

też nie zostały uwzględnione w wycenie stanów wykorzystanej w niniejszej analizie. Na potrzeby wyceny wizyt przyjęto, że są to wizyty u hepatologa. Wycena punktu dla świadczeń z zakresu hepatologii (umowy zawarte na 2014 rok) wyniosła średnio 9,36 zł [113], co w połączeniu z wyceną punktową wizyty (7 punktów, kategoria W12 – świadczenie specjalistycznego 2. typu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej [124], [125]) oraz przyjętą liczbą wizyt w roku daje średnioroczne koszty w wysokości 262 zł dla stanu F1 oraz 393 zł dla stanów F2 i F3.

**Tabela 43.**  
Oszacowanie kosztów stanów F1–F3 uwzględnionych w analizie

| Stan  | Liczba wizyt | Wycena punktowa | Wycena punktu [zł] | Koszt roczny [zł] |
|-------|--------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| F1    | 4            | 7               | 9,36               | 262               |
| F2–F3 | 6            |                 |                    | 393               |

Cenę punktu wyznaczono jako średnią ważoną liczbą świadczeń

Dane z Orlewska 2003 nie rozróżniają kosztów DC w pierwszym i kolejnych latach. W analizie założono, że koszty w pierwszym roku odpowiadają raportowanej wartości (tj. 50 885 zł po skorygowaniu wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia) a koszt w kolejnych latach wynosi 33 971 zł, tj. tyle, aby stosunek kosztów w kolejnych i pierwszym roku odpowiadał proporcji z Simon 2006.

Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

| Stan | Analiza podstawowa [zł] |
|------|-------------------------|
| SVR  | 0                       |
| F1   | 262                     |
| F2   | 393                     |
| F3   | 393                     |
| CC   | 2 535                   |
| DC   | 50 481                  |
|      | 33 701                  |
| HCC  | 52 205                  |
|      | 265 268                 |
| LT   | 44 387                  |

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w zakresie kosztów stanów zdrowia przetestowano następujące scenariusze:

- zmniejszenie/zwiększenie kosztów stanów zdrowia o 20% względem analizy podstawowej (uzasadnienie: wykorzystane źródła danych kosztowych cechują się znaczną niepewnością ze



względu na fakt, że badania te przeprowadzono w poprzedniej dekadzie; na podstawie samych badań niemożliwe było oszacowanie wariacji dla poszczególnych kategorii kosztowych wobec czego zakres zmienności przyjęto arbitralnie na poziomie 20%; tak duża zmienność kosztów pozwoli ująć znaczną niepewność z nimi związaną),

- koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006 (uzasadnienie: badanie Simon 2006 stanowi jedyne odnalezione alternatywne źródło danych kosztowych WZW-C dla warunków polskich),
- koszt stanu CC zwiększony o 100% (uzasadnienie: ze względu na znaczną dysproporcję w kosztach związanych z tym stanem zdrowia w odnalezionych źródłach danych, opisanych w poprzednich akapitach, w analizie zbadano w jaki sposób opłacalność terapii trójlekowej zależy od kosztów leczenia marskości wątroby, zwiększając te koszty dwukrotnie – arbitralnie – względem analizy podstawowej),
- koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR (uzasadnienie: pacjenci ze zwłóknieniem wątroby mogą wymagać dodatkowego leczenia niezależnie od występowania zakażenia HCV; scenariusz ten ma na celu określenie jaka byłaby opłacalność terapii trójlekowej gdyby w początkowych stadiach choroby wątroby koszty nie były zróżnicowane ze względu na uzyskanie SVR).

W poniższej tabeli (Tabela 45) przedstawiono wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 45.  
Wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w jednokierunkowych analizach wrażliwości

| Scenariusz                           | Stan zdrowia       |                    |                    |         |                       |        |          |                       |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----------------------|--------|----------|-----------------------|
|                                      | F1                 | F2-F3              | CC                 | DC      | DC                    | HCC    | LT       | LT                    |
|                                      | (SVR) <sup>a</sup> | (SVR) <sup>a</sup> | (SVR) <sup>a</sup> | (1.rok) | (1+lat) <sup>ab</sup> |        | (1. rok) | (1+lat) <sup>ab</sup> |
| Podstawowy                           | 262                | 393                | 2 535              | 50 481  | 33 701                | 52 205 | 265 268  | 44 387                |
| Podstawowy 20%                       | 210                | 314                | 2 028              | 40 385  | 26 961                | 41 764 | 212 214  | 35 510                |
| Podstawowy +20%                      | 314                | 472                | 3 042              | 60 577  | 40 441                | 62 646 | 318 322  | 53 264                |
| Simon 2006                           | 861                | 1 185              | 16 114             | 40 005  | 26 707                | 20 551 | 233 792  | 39 632                |
| Koszt CC zwiększony o 100%           | 262                | 393                | 5 070              | 50 481  | 33 701                | 52 205 | 265 268  | 44 387                |
| Koszty F1-F4 z SVR jak F1-F4 bez SVR | 262 (262)          | 393 (393)          | 2 535 (2 535)      | 50 481  | 33 701                | 52 205 | 265 268  | 44 387                |

- a) wartość w nawiasie oznacza naliczane koszty w sytuacji osiągnięcia SVR u pacjenta w danym stanie;  
b) kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia

### 3.6.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej. W analizie rozważano wyłącznie występowanie anemii, która w badaniach klinicznych u znacznego odsetka pacjentów leczona była z wykorzystaniem erytropoetyny (EPO). Zgodnie z opiniami ekspertów, w przypadku wystąpienia anemii podczas terapii boceprewirem, EPO w warunkach polskich stosowane będzie sporadycznie, dlatego też koszty EPO uwzględnione zostały wyłącznie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

EPO jest w Polsce w pełni refundowana jako lek w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” (ICD-10 N18) oraz jako lek stosowany w ramach chemioterapii [17]. Koszt 1000 IU EPO wynosi 30,24 zł. Na potrzeby wyznaczenia kosztu leczenia anemii w analizie wrażliwości przyjęto, że koszt 1000 IU EPO będzie równy temu z programu lekowego / katalogu chemioterapii (Tabela 46).

Tabela 46.  
Koszty leczenia anemii z wykorzystaniem EPO

| Substancja            | Koszt 1000 IU [zł] | Dawka tygodniowa [IU] | Koszt tygodniowy [zł] |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| EPO – leczenie anemii | 30,24              | 40 000                | 1 209,60              |

Dawka tygodniowa została ustalona na podstawie protokołów badań klinicznych SPRINT-2 i RESPOND-2.

### 3.7. Użyteczności stanów zdrowia

Struktura modelu ekonomicznego wymaga uzyskania danych o użyteczności następujących stanów zdrowia:

- przewlekłe WZW-C z podziałem na zwłóknienie wątroby w stopniach F1, F2, F3,
- wyrównana marskość wątroby (CC),
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT),
- trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).

Dodatkowo poszukiwano spadków użyteczności związanych z leczeniem przeciwwirusowym oraz spadków użyteczności związanych z anemią.

W celu odnalezienia wartości użyteczności powyższych stanów dokonano systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [114]). Poszukiwano tylko przeglądów systematycznych; opracowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział 18.1.5). W wyniku jej zastosowania odnaleziono 313 prac, z których 6 zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej. W dalszym kroku wyselekcjonowano publikacje, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Nie uwzględniono badań porównujących

użyteczności pacjentów osiągających i nie osiągających SVR ( $n = 4$ ). Ostatecznie do dalszej analizy zakwalifikowano dwie publikacje: Thein 2005 [126] oraz McLernon 2008 [127].

Jedno z odnalezionych badań, Thein 2005, było przeglądem systematycznym prac oceniających jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Autorzy przeglądu wyznaczyli użyteczności stanów zdrowia na podstawie odnalezionych wyników SF-36 przy wykorzystaniu trzech opublikowanych algorytmów mapowania. W kolejnym odnalezionym opracowaniu, McLernon 2008, przeprowadzono systematyczny przegląd badań, w których raportowano wartości użyteczności stanów związanych z chorobami wątroby (mapowanie kwestionariuszy nie było konieczne). Przeszukanie baz danych informacji medycznej objęło cztery źródła: MEDLINE [114], EMBASE [128], CINAHL [129] oraz Cochrane Library [130] (publikacje z okresu 1966–2006) i uzupełnione zostało o przegląd referencji. W 10 odnalezionych badaniach [57, 62, 63, 131–137] (spośród 217) oszacowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C.

W analizie uwzględniono dane z badań raportujących bezpośrednio użyteczność stanów zdrowia (McLernon 2008). Nie uwzględniono danych wymagających stosowania dodatkowych przekształceń (mapowanie: Thein 2005) ze względu na większą wiarygodność danych bezpośrednich.

Oprócz opisanego wcześniej przeszukania bazy PubMed przeprowadzono doszukanie publikacji zgodnie ze strategią przedstawioną w McLernon 2008, opublikowanych w 2006 roku i później. Dodatkowo, zgodnie z wymogami polskich wytycznych przeprowadzania HTA w tym zakresie, przeszukano bazę CEAR [138] (szczegóły dotyczące przeszukania zawiera rozdział 18.1.5).

Wszystkie odnalezione źródła danych: referencje z McLernon 2008, wyniki doszukania oraz badania odnalezione w bazie CEAR scharakteryzowano krótko w poniższej tabeli (Tabela 47). Wśród przedstawionych badań wyróżnić można dwie grupy ze względu na przyjętą metodykę oceny użyteczności: starsze badania, w których użyteczności oceniane były przez lekarzy/ekspertów (Tabela 48) oraz nowsze prace, w których jakość życia badano wśród pacjentów (Tabela 49).

Użyteczności oceniane przez lekarzy wyznaczane były często za pomocą metod, które nie są preferowane w zastosowaniach do analiz kosztów-użyteczności: np. metoda delficka [139]. W badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z wykorzystaniem bezpośrednich metod pomiaru użyteczności (metoda handlowania czasem: TTO, metoda loterii: SG, wizualna skala analogowa: VAS) uzyskuje się często wyższe wyniki, niż w badaniach przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa. [140, 141] W literaturze i wytycznych zaleca się, aby użyteczności wykorzystywane w analizach CUA uzyskiwane były przy użyciu preferencji populacji ogólnej [141, 142]. Wśród chorych można dokonać tzw. pośredniego pomiaru użyteczności (np. wykorzystując EQ-5D), w którym pacjenci określają swój stan zdrowia za pomocą kwestionariusza, lecz nie oceniają związanych z nim preferencji – ten etap dokonywany jest na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej.

Ze względu na powyższe ograniczenia związane z przeprowadzaniem bezpośrednich pomiarów wśród lekarzy i chorych, w analizie nie wykorzystano takich danych. W odnalezionych pracach najczęściej stosowano kwestionariusz EQ-5D oraz HUI2 i HUI3 do pośredniej oceny użyteczności. W polskich wytycznych przeprowadzania HTA postuluje się dążenie do tego, aby wagi użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru [41]. Z dwóch wspomnianych metod wybrano wartości wyznaczone przy pomocy EQ-5D, gdyż metodę tą stosowano w większej licznie badań niż HUI2/3, a ponadto kwestionariusz ten zalecany jest w wytycznych NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [142].

**Tabela 47.**  
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C

| Publikacja                            | Badana populacja   | Metoda oceny jakości życia / użyteczności              |
|---------------------------------------|--|--|
| Bennett 1997 [94]                     | Panel ekspercki  | VAS, TTO   |
| Bjornsson 2009 [143]                  | Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 472)   | EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36                        |
| Chong 2003 [63]                       | Pacjenci z WZW-C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)                        | VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36        |
| Dusheiko 1995 [136]                   | Panel ekspercki  | VAS  |
| Garcia-Contreras 2006 [144]           | Panel ekspercki  | Metoda deltycka  |
| Gutteling 2006 [137]                  | Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)   | SF-6D, inne  |
| Hsu 2008 [145], Hsu 2011 [146]        | Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 751)   | HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne                         |
| Ishida 2004 [147]                     | Lekarze  | Metoda deltycka  |
| Kim 1997 [148]                        | Lekarze prowadzący terapię WZW-C   | -  |
| Patil 2001 [134]                      | Lekarze prowadzący terapię WZW-C   | VAS  |
| Shiell 1999 [149]                     | Pacjenci, eksperci   | -  |
| Sagmeister 2001 [150]                 | Lekarze prowadzący terapię WZW-C   | TTO  |
| Sherman 2004 [133]                    | Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 124)   | VAS, SG, TTO, SF-36, inne                              |
| Siebert 2001 [132], Siebert 2003 [57] | Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 348)   | VAS, TTO, SG, EQ-5D <sup>a</sup> , TVAS, ocena lekarzy |
| Wong 1998 [135]                       | Lekarze prowadzący terapię WZW-C   | SG, TTO  |
| Wright 2006 [62]                      | Pacjenci przewlekłym WZW-C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64) | EQ-5D (brytyjskie normy)                               |
| Younossi 1999 [151]                   | Pacjenci, eksperci   | HUI-3  |
| Younossi 2001 [131]                   | Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)  | HUI-2, SF-36, inne                                     |

a) nie sprecyzowano zestawu norm użyteczności, który wykorzystano w badaniu; VAS – wizualna skala analogowa, TVAS – zmodyfikowana wizualna skala analogowa, SG – metoda loterii, TTO – metoda handlowania czasem, HUI – *Health Utility Index*, mianem „inne” oznaczono metody niewykorzystywane powszechnie do oceny użyteczności.

Tabela 48.  
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów

| Publikacja            | SVR                                       | Leczenie    | Łagodne WZW-C | Umiarkowane WZW-C | CC      | DC   | HCC  | LT                          |
|-----------------------|---|-------------|---------------|-------------------|---------|--|------|-----------------------------|
| Bennett 1997          | –   | 0,93        | 0,82          | 0,78              | 0,7     | wodobrzusze: 0,35; krwawienie z żyłaków: 0,28; encefalopatia: 0,3  | 0,1  | 1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7  |
| Dusheiko 1995         | 0,9                                       | –           |               | 0,8               | 0,5     | 0,2  |      | –                           |
| García-Contreras 2006 | –   | –           |               | 0,87              | 0,77    | wodobrzusze reagujące: 0,48<br>wodobrzusze oporne: 0,34<br>encefalopatia: 0,3<br>żyłaki przełyku 0,28                      | 0,3  | 1. rok: 0,56; 1+ lata: 0,75 |
| Ishida 2004           | łagodna: 0,92, umiarkowana 0,84, cc: 0,65 | 0,94–0,97   | 0,87          | 0,80              | 0,65    | wodobrzusze: 0,52<br>encefalopatia: 0,4<br>żyłaki przełyku 0,33  | 0,38 | –                           |
| Kim 1997              | –   | –           |               | 0,95              | 0,8     | 0,5  | 0,25 | 0,8                         |
| Patil 2001            | –   | –           |               | ok. 0,65          | ok. 0,5 | 0,4  | 0,18 |                             |
| Shiell 1999           | 1   | 0,95        |               | 0,95              | 0,75    | 0,25   | 0,25 | –                           |
| Sagmeister 2001       | –   | 0,7–0,8     |               | 0,9               | 0,75    | wodobrzusze reagujące: 0,5<br>wodobrzusze oporne: 0,2<br>encefalopatia: 0,2<br>krwawienie z żyłaków przełyku: 0,5; 1+: 0,6 | 0,2  | 1. rok: 0,7; 1+ lata: 0,8   |
| Wong 1998             | –   | –           | 0,93          | 0,87              | 0,82    | wodobrzusze reagujące: 0,75<br>wodobrzusze oporne: 0,52<br>encefalopatia: 0,53<br>krwawienie z żyłaków przełyku: 0,55      | 0,55 | –                           |
| Younossi 1999         |   | Spadek o 9% | 0,82          | 0,82              | 0,78    | 0,65   | 0,25 | 1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7  |

Tabela 49.  
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

| Badanie   | Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru |      |      |      |  |                                       |
|---|--|------|------|------|--|---------------------------------------|
|   | EQ-5D  | TTO  | SG   | VAS  | TVAS                                     | HUI                                   |
| <b>Łagodne / umiarkowane WZW-C</b>                                    |  |      |      |      |  |                                       |
| Bjornsson 2009 (n = 158)  | 0,81   |      |      |      |  |                                       |
| Chong 2003 (n = 44)   | 0,76   |      | 0,79 | 0,70 |  | 0,73 <sup>e</sup>                     |
| Hsu 2011 (n = 331)  |  | 0,80 |      |      |  | 0,73 <sup>b</sup> , 0,57 <sup>e</sup> |
| Sherman 2004 (n = 45)   |  | 0,85 | 0,81 | 0,67 |  |                                       |
| Siebert 2001, Siebert 2003<br>(łagodne: n = 76,<br>umiarkowane: n=77) | łagodne:<br>0,83<br>umiarkowane:<br>0,76                 |      |      |      | łagodne:<br>0,95<br>umiarkowane:<br>0,92 |                                       |
| Younossi 2001 (n = 61)  |  |      |      |      |  | 0,84 <sup>b</sup>                     |
| Wright 2006 (łagodne n = 185,<br>umiarkowane n = 71)                  | łagodne:<br>0,77<br>umiarkowane:<br>0,66                 |      |      |      |  |                                       |
| <b>CC</b>   |  |      |      |      |  |                                       |
| Bjornsson 2009 (n = 76)   | 0,75   |      |      |      |  |                                       |
| Chong 2003 (n = 24)   | 0,74   |      | 0,8  | 0,65 |  | 0,74 <sup>3</sup>                     |
| Hsu 2008 (n = 17)   |  | 0,84 |      |      |  | 0,71 <sup>b</sup> , 0,56 <sup>e</sup> |
| Sherman 2004 (n = 17)   |  | 0,79 | 0,83 | 0,51 |  |                                       |
| Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 74)                                   | 0,74   |      |      |      | 0,89                                     |                                       |
| Younossi 2001 (n = 30)  |  |      |      |      |  | 0,82 <sup>b</sup>                     |
| Wright 2006 (n = 40)  | 0,55   |      |      |      |  |                                       |
| <b>DC</b>   |  |      |      |      |  |                                       |
| Bjornsson 2009 (n = 53)   | 0,66   |      |      |      |  |                                       |
| Chong 2003 (n = 9)  | 0,66   |      | 0,6  | 0,57 |  | 0,69 <sup>e</sup>                     |
| Hsu 2008 (n = 57)   |  | 0,76 |      |      |  | 0,72 <sup>b</sup> , 0,55 <sup>e</sup> |
| Sherman 2004 (n = 8)  |  | 0,72 | 0,72 | 0,66 |  |                                       |
| Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 37)                                   | 0,72   |      |      |      | 0,81                                     |                                       |
| Younossi 2001 (n = 29)  |  |      |      |      |  | 0,46–0,71 <sup>b</sup>                |
| Wright 2006 (n = 64)  | 0,45   |      |      |      |  |                                       |
| <b>HCC</b>  |  |      |      |      |  |                                       |
| Chong 2003 (n = 15)   | 0,65   |      | 0,72 | 0,55 |  | 0,51 <sup>e</sup>                     |
| Hsu 2011 (n = 20)   |  | 0,78 |      |      |  | 0,72 <sup>b</sup> , 0,56 <sup>e</sup> |
| Siebert 2001, Siebert 2003  |  |      |      |      | 0,81                                     |                                       |
| Wright 2006 (n = 64)  | 0,45   |      |      |      |  |                                       |



| Badanie                            | Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru |      |      |      |      |                           |
|------------------------------------|--|------|------|------|------|---------------------------|
|                                    | EQ-5D  | TTO  | SG   | VAS  | TVAS | HUI                       |
| <b>LT</b>                          |  |      |      |      |      |                           |
| Chong 2003 (n = 30)                | 0,69   |      | 0,73 | 0,65 |      | 0,70°                     |
| Hsu 2011 (n = 50)                  |  | 0,80 |      |      |      | 0,75 <sup>b</sup> , 0,64° |
| Sherman 2004 (n = 10)              |  | 0,81 | 0,72 | 0,62 |      |                           |
| Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 8) | 0,79   |      |      |      | 0,86 |                           |
| Wright 2006                        | 0,67   |      |      |      |      |                           |
| <b>SVR</b>                         |  |      |      |      |      |                           |
| Bjornsson 2009 (n = 52)            | 0,79   |      |      |      |      |                           |
| Chong 2003 (n=36)                  | 0,83   |      | 0,86 | 0,74 |      | 0,77°                     |
| Hsu 2011 (n = 149)                 |  | 0,88 |      |      |      | 0,80 <sup>b</sup> , 0,70° |
| Wright 2006 (n = 52)               | 0,82 <sup>a</sup><br>0,72                                |      |      |      |      |                           |

a) w zależności od tego czy SVR osiągnięto w łagodnym czy umiarkowanym przewlekłym WZW-C; b) HUI-2; c) HUI-3

Spośród publikacji, w których użyteczności stanów zdrowia uzyskano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, w 3 z nich (Bjornsson 2009 [143], Siebert 2001 & 2003 [57, 132]) nie raportowano wartości dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu ekonomicznym niniejszego opracowania. W 2 pracach, w których wykorzystano EQ-5D: Chong 2003 oraz Wright 2006 [62, 63], przedstawiono wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w dostosowanym modelu ekonomicznym.

Praca Wright 2006 jest raportem HTA, w którym oceniono opłacalność terapii IFNα2b+RBV w porównaniu z brakiem leczenia. W badaniu wyróżniono 10 stanów zdrowia, których użyteczności zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.  
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

| Stan zdrowia                 | Liczba pacjentów | EQ-5D |
|------------------------------|------------------|-------|
| Łagodne WZW-C                | 182              | 0,77  |
| Umiarkowane WZW-C            | 71               | 0,66  |
| Leczenie łagodnego WZW-C     | 80               | 0,65  |
| Leczenie umiarkowanego WZW-C | –                | 0,55  |
| CC                           | 40               | 0,55  |
| DC                           | 64               | 0,45  |
| HCC                          | 64               | 0,45  |
| LT                           | –                | 0,67  |



| Stan zdrowia              | Liczba pacjentów | EQ-5D             |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| SVR po łagodnym WZW-C     | 24               | 0,82 <sup>a</sup> |
| SVR po umiarkowanym WZW-C | 21               | 0,72 <sup>a</sup> |

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

Użyteczności stanów zdrowia związanych z łagodną postacią choroby uzyskane zostały z raportu HTA Wright 2006, który oparto na danych ze specjalnie w tym celu zaprojektowanego badania klinicznego. W badaniu tym udział wzięło 196 pacjentów, z czego połowę przydzielono do grupy aktywnie leczonej, zaś połowę stanowili pacjenci nie otrzymujący terapii. Dane dotyczące jakości życia pacjentów zebrano przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wpływ leczenia na jakość życia oceniono na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii, zaś dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia posłużyły do oceny użyteczności związanej z uzyskaniem SVR. Uwzględniono wyniki uzyskane w całej badanej grupie.

W celu oszacowania użyteczności związanych z umiarkowanym przewlekłym WZW-C oraz CC i DC w raporcie Wright 2006 przeprowadzono dodatkowe badanie obserwacyjne wśród 302 pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniu kosztowym, będącym częścią raportu. Jakość życia również oceniono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W omawianym raporcie HTA zaadaptowano również użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby z badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [152]. W badaniu udział wzięło 455 pacjentów, z których 46 otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Wartość użyteczności dla stanu po przeszczepie przyjęto jako średnią użyteczność pacjentów po roku od zabiegu. Dodatkowo, na podstawie wyników badania Ratcliffe 2002, oszacowano również użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Zasadniczą zaletą zestawu użyteczności raportowanego w badaniu Wright 2006 jest przedstawienie ich z podziałem na poszczególne stadia choroby (łagodne oraz umiarkowane przewlekłe WZW-C). Ponadto, pomiar użyteczności został przeprowadzony na względnie licznych grupach pacjentów (por. Tabela 49). Warto również odnotować, że raport Wright 2006 stanowi część programu *NHS R&D HTA Programme*, powołanego w 1993 roku w celu dostarczania charakteryzujących się wysoką jakością rzetelnych informacji dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych, które są stosowane w ramach usług NHS, publicznego systemu opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii. Raport ten został opracowany jako odpowiedź na potrzebę stworzenia wytycznych postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłe WZW-C. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie zostały także wykorzystane we wniosku złożonym do NICE i zostały uznane za wiarygodne [153].

W publikacji Chong 2003 dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowia wśród 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. Zastosowano w tym celu szereg narzędzi, takich jak VAS oraz kwestionariusze HUI3 i EQ-5D. W ramach badania wyróżniono 7 stanów zdrowotnych, których użyteczności zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 51). Ograniczeniem ocen użyteczności

raportowanych w badaniu Chong 2003 jest niewielka liczebność badanych grup pacjentów (w zależności od stanu: od 9 do 44 osób) – ponad dwukrotnie mniejsza, niż w badaniu Wright 2006.

**Tabela 51.**  
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

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

W pracach Bjornsson 2009, Chong 2003 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 nie przedstawiono użyteczności wszystkich stanów uwzględnionych w niniejszym modelu. Użyteczność stanu SVR w badaniach, w których mierzono ją za pomocą EQ-5D, wynosiła od 0,72 do 0,83. Użyteczność przewlekłego WZW-C (bez marskości) wynosiła 0,76–0,83 dla łagodnego i 0,66–0,81 dla umiarkowanego przewlekłego WZW-C. Największa różnica w użyteczności między SVR a przewlekłym WZW-C występowała w badaniu Chong 2003 (0,07), a następnie w Wright 2006 (0,05 i 0,06). Użyteczność CC była zbliżona w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 i wynosiła 0,74-0,75 (spadek przy przejściu z umiarkowanego przewlekłego WZW-C do marskości wątroby: 0,02-0,06), podczas gdy w Wright 2006 była znacznie niższa i wynosiła 0,55 (spadek o 0,11 względem umiarkowanego przewlekłego WZW-C). Użyteczność DC ponownie była najniższa w badaniu Wright 2006: 0,45, spadek o 0,1 względem CC; w pozostałych badaniach wynosiła 0,66-0,72, a spadek w porównaniu z CC wynosił od 0,02 do 0,09. Użyteczność HCC podana była tylko w badaniach Chong 2003 oraz Wright 2006 i wynosiła odpowiednio 0,65 i 0,45 – w obu badaniach była bardzo zbliżona do użyteczności stanu DC. Największymi spadkami użyteczności wraz z rozwojem choroby charakteryzowało się badanie Wright 2006, a najmniejszymi – prace Siebert 2001 i Siebert 2003.

W podstawowym scenariuszu analizy ekonomicznej do oszacowania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wykorzystano użyteczności z badania Wright 2006 – jednego z dwóch, w których przedstawiono użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w dostosowywanym modelu. Ponadto, liczebność badanych grup pacjentów w Wright 2006 była większa, niż w badaniu Chong 2003. Zestaw użyteczności z badania Wright 2006 uzyskał pozytywną opinię NICE w zakresie zastosowania go w ocenie opłacalności BOC [153]. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania Chong 2003 (Tabela 53).

Oprócz przypisania użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu uwzględniono także spadek użyteczności związany z leczeniem przeciwwirusowym. W kolejnej tabeli (Tabela 52) zestawiono publikacje, w których podano dane dotyczące wpływu terapii przeciwwirusowej na użyteczność.

Tabela 52.  
Użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym

| Publikacja            | Użyteczność związana z terapią przeciwwirusową                       |
|-----------------------|--|
| Bennet 1997 [94]      | IFNa2b: 0,93   |
| Ishida 2004 [147]     | IFNa2b: 0,97 <sup>a</sup><br>IFNa2b+RBV: 0,94 <sup>a</sup>           |
| Shiell 1999 [149]     | 0,95   |
| Sagmeister 2001 [150] | monoterapia: 0,8<br>leczenie skojarzone: 0,7                         |
| Siebert 2003 [57]     | IFNa2b+RBV: 0,95 <sup>a</sup><br>PegIFNa2b+RBV: 0,90 <sup>a</sup>    |
| Wright 2006 [62]      | Leczenie łagodnego WZW-C: 0,65<br>Leczenie umiarkowanego WZW-C: 0,55 |
| Younossi 1999 [131]   | 0,91   |

a) mnożnik użyteczności bazowej

W analizie ekonomicznej Siebert 2003 przyjęto, że leczenie przeciwwirusowe będzie wiązało się z proporcjonalnym spadkiem użyteczności, zależnym od stanu, w jakim prowadzona jest terapia – wartość użyteczności terapii wyznaczano za pomocą mnożnika: 0,9 dla terapii skojarzonej PegIFNa + RBV. Podobną metodykę przyjęto w analizie ekonomicznej Younossi 1999: założono 9% spadek użyteczności u pacjentów aktywnie leczonych. W pracy Ishida 2004 założono, że terapia łączona będzie miała dwa razy większy wpływ na użyteczność w porównaniu do monoterapii (spadek o 6% i 3%, odpowiednio).

W pozostałych badaniach terapia miała przypisaną użyteczność, którą należy analizować w kontekście użyteczności pozostałych stanów zdrowia. W pracy Bennett 1997 użyteczność stanu łagodne WZW-C wynosiło 0,82, a stanu umiarkowane WZW-C 0,78. Nie opisano jednoznacznie, czy wartość 0,93 określona jako krótkoterminowa użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym oznacza użyteczność czy też mnożnik użyteczności. W pozostałych badaniach użyteczność związana z terapią była niższa niż użyteczność stanu zdrowia, w którym terapia jest prowadzona. O takiej relacji użyteczności może świadczyć np. występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem, wpływających na pogorszenie jakości życia. W badaniu Sagmeister 2001 użyteczność terapii wyniosła 0,7 dla leczenia skojarzonego i 0,8 dla monoterapii, podczas gdy użyteczność przewlekłego WZW-C wynosiła 0,9, a stanu CC: 0,75. W pracy Shiell 1999 z kolei użyteczność terapii nie różniła się od użyteczności stanu przewlekłe WZW-C (0,95). W badaniu Wright 2006 leczenie przeciwwirusowe związane było z użytecznością 0,65 jeżeli pacjent znajdował się w łagodnym WZW-C oraz 0,55 dla umiarkowanego WZW-C. Względem użyteczności stanów zdrowia oznacza to spadek bezwzględny o 0,11 w umiarkowanym WZW-C oraz 0,12 w łagodnym WZW-C.

Ponieważ w Polsce leczenie może być prowadzone u pacjentów zarówno ze zwióknieniem jak i CC – stanach zdrowia różniących się użytecznością – w analizie ekonomicznej zastosowano podejście użyteczności uwzględniające względne spadki użyteczności zdrowia. Przyjęto, że terapia skojarzona PegIFN $\alpha$  + RBV będzie powodowała spadek użyteczności o 10% względem wartości bazowej.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również spadków użyteczności związanych z leczeniem anemii wywołanej terapią przeciwwirusową. Odnaleziono tylko 1 analizę ekonomiczną (Del Rio 2006), w której raportowano wartość użyteczności dla anemii występującej podczas przeciwwirusowej terapii skojarzonej stosowanej w przewlekłym WZW-C. Wspomniana wartość wynosi 0,79, taką też przyjęto w niniejszej analizie.

W analizie dostosowano użyteczności stanów zdrowia do użyteczności bazowej populacji. W tym celu skorzystano z polskiego zestawu norm użyteczności (Golicki 2010 [154]) opracowanego z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Badanie przeprowadzono w reprezentatywnej (ze względu na wiek i płeć) dla ogółu mieszkańców Polski grupy 317 osób. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, użyteczność stanu zdrowia Polaków w wieku 35–44 lata wynosi przeciętnie 0,93. Wartość tę zastosowano jako mnożnik użyteczności bazowej, tzn. każdą użyteczność stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW-C przemnożono przez 0,93.

Wpływ wartości użyteczności i przyjętych założeń na wyniki analizy został przetestowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przedstawiono wyniki przy założeniu, że użyteczności pochodzą z badania Chong 2003, a także dla maksymalnej (1,00) i minimalnej (0,72) użyteczności stanu SVR. Zestawienie wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.  
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

| Źródło                                  | Mnożnik dla populacji | SVR               | Mnożnik PegIFN $\alpha$ +RBV | Mnożnik dla anemii | Łagodne przewłokle WZW-C | Umiarkowane przewłokle WZW-C | CC   | DC   | HCC  | LT   |
|---|-----------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|------|------|------|------|
| Wright 2006 (scenariusz podstawowy)     | 0,93                  | 0,82 <sup>a</sup> | 0,90 <sup>b</sup>            | 0,79               | 0,77                     | 0,66                         | 0,55 | 0,45 | 0,45 | 0,67 |
| Chong 2003                              | 0,93                  | 0,83              | 0,90 <sup>b</sup>            | 0,79               | 0,76                     | 0,76                         | 0,74 | 0,66 | 0,65 | 0,69 |
| Wright 2006, maksymalna użyteczność SVR | 0,93                  | 1,00              | 0,90 <sup>b</sup>            | 0,79               | 0,77                     | 0,66                         | 0,55 | 0,45 | 0,45 | 0,67 |
| Wright 2006, minimalna użyteczność SVR  | 0,93                  | 0,72              | 0,90 <sup>b</sup>            | 0,79               | 0,77                     | 0,66                         | 0,55 | 0,45 | 0,45 | 0,67 |

a) 0,82 dla SVR po łagodnym przewlekłym WZW-C, 0,72 dla SVR po umiarkowanym przewlekłym WZW-C; przyjęto 0,82 ze względu na konserwatywność takiego założenia;

b) na podstawie Siebert 2003



## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

### 4.1. Założenia

#### Metodyka

- rozwój przewlekłego WZW-C jest modelowany w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą kohortowego modelu Markowa;
- okres leczenia przeciwwirusowego jest modelowany w cyklach tygodniowych;
- po zakończeniu terapii przeciwwirusowej długość cyklu wynosi 1 rok;
- porównywane interwencje stosowane są według schematów terapeutycznych z ChPL oraz programu lekowego;
- nie uwzględniono drugiej linii terapii w przypadku niepowodzenia leczenia;
- wyznaczono efekty zdrowotne wyrażone w postaci lat życia skorygowanych jakością (QALY);
- wyznaczono koszty wyrażone w polskich złotych;
- wyznaczono inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności (ICER);
- przeprowadzono analizę deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano przedziały ufności dla wyników deterministycznych;
- przyjęto próg opłacalności zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w wysokości 111 381 zł (obowiązujący w sierpniu 2014 roku);
- dla parametrów obarczonych największą niepewnością przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości;
- uwzględniono dyskontowanie wyników klinicznych i ekonomicznych na poziomie odpowiednio 3,5% oraz 5%.

#### Charakterystyka populacji

- kohorta zdefiniowana jest za pomocą następujących cech: wiek, płeć, masa ciała, stopień zwłóknienia wątroby;
- parametrami wieku i płci posłużono się do modelowania ryzyka zgonu pacjentów;
- masa ciała wpływa na koszty terapii przeciwwirusowej (PegIFN $\alpha$ 2b);
- struktura zwłóknienia wątroby determinuje początkowy rozkład kohorty oraz wpływa na tempo progresji zwłóknienia i marskości wątroby;
- charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji polskiej.

### Progresja przewlekłego WZW-C

- pacjenci, którzy osiągnęli SVR w stanie CC, mają podwyższone ryzyko progresji choroby do stanu DC i HCC;
- u pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najwyżej 3 (F1–F3) osiągnięcie SVR jest równoznaczne z wyleczeniem (brak progresji choroby);
- HCC może wystąpić wyłącznie u pacjentów z CC lub DC;
- przeszczep wątroby (LT) może zostać przeprowadzony wyłącznie u pacjentów z DC lub HCC,
- u pacjentów, którzy przejdą do stanu LT nie następuje progresja choroby ani potrzeba ponownego przeszczepu, nie uwzględniono możliwości powtórnego zakażenia;
- pacjenci w stanie CC mają takie samo ryzyko zgonu jak populacja ogólna, zwiększone ryzyko zgonu występuje w stanach DC, HCC, LT.

### Efektywność i profil bezpieczeństwa leczenia przeciwwirusowego

- dane dotyczące efektywności i profilu bezpieczeństwa interwencji oparto na randomizowanych badaniach klinicznych III fazy: SPRINT-2 oraz RESPOND-2;
- efektywność terapii mierzona jest odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR;
- uwzględniono przerywanie terapii z powodu działań niepożądanych i innych powodów.

### Koszty terapii

- uwzględniono wyłącznie koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego, koszty monitorowania i koszty stanów zdrowia; w analizie wrażliwości uwzględniono ponadto koszty leczenia działań niepożądanych (anemii);
- koszty leczenia powikłań ustalono na podstawie opublikowanych analiz kosztów w warunkach polskich; uwzględniono zmianę siły nabywczej pieniądza;
- przyjęto, że pacjenci u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie generują kosztów (założenie przetestowano w analizie wrażliwości);
- koszty leczenia anemii ustalono na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej chemioterapii oraz danych o dawkowaniu z badań klinicznych.

## 4.2. Zasada działania modelu

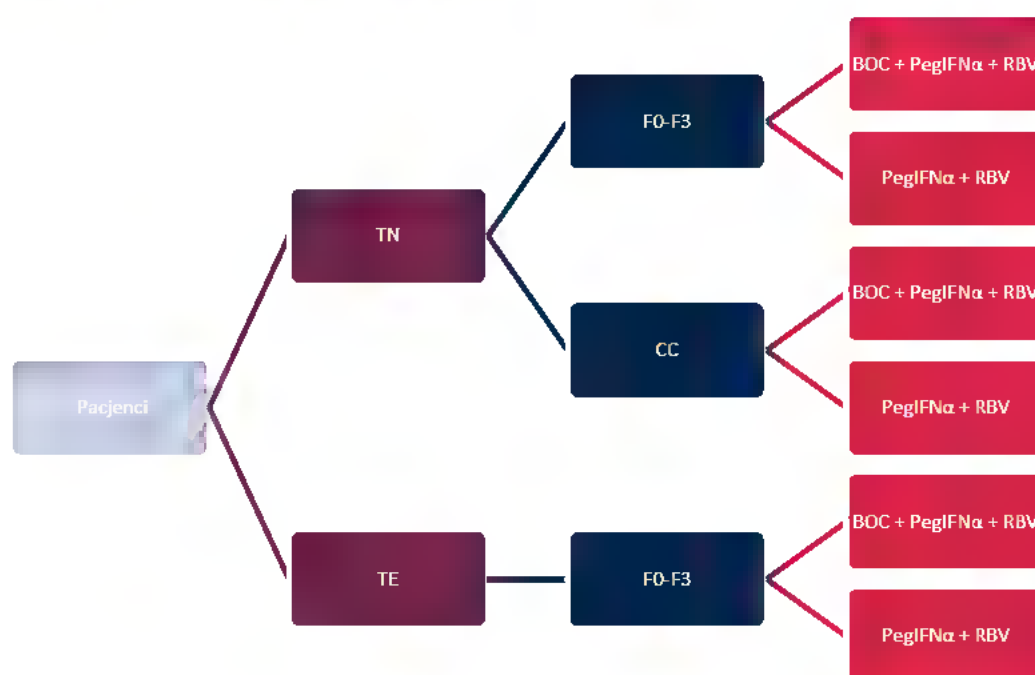
Model składa się z dwóch komponentów: pierwszy z nich symuluje leczenie przeciwwirusowe na podstawie danych z badań randomizowanych w cyklach tygodniowych. Po zakończeniu leczenia: przerwania terapii, uzyskania podtrzymanej odpowiedzi wirusologicznej bądź zakończeniu terapii bez uzyskania SVR kohorta pacjentów przechodzi do kolejnego pod-modelu (schemat modelu przedstawiono w rozdziale 2.2), w którym symulowane są powikłania przewlekłego WZW-C. Rozkład kohorty w drugim podmodelu określony jest przez odsetki pacjentów uzyskujących SVR lub nieuzyskujących SVR.



Model obejmuje dwie subpopulacje: pacjentów uprzednio nieleczonych (TN) oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (TE). Kohorta pacjentów rozpoczynająca leczenie podzielona jest między stany bez marskości wątroby (F0–F3) i z marskością (CC) tworząc dwie ścieżki w modelu. W ramach każdej podgrupy analiza przeprowadzana jest dla dwóch interwencji: trójlekowej (BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV) oraz dwulekowej (PegIFN $\alpha$  + RBV). Pacjenci nieleczeni z populacji docelowej ze stopniem zwłóknienia wątroby F2-F3 przypisywani są w modelu do ścieżki F0-F3, natomiast pacjenci z marskością wątroby (F4) przypisywani są do ścieżki CC. Pacjenci uprzednio lečení ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F1 przypisywani są do ścieżki F0-F1.

Działanie modelu jest uzależnione od kształtowania się odpowiedzi na leczenie w poszczególnych tygodniach. Czas trwania terapii został określony na podstawie ChPL BOC i programu lekowego. Terapia trwa maksymalnie 48 tygodni. Jej długość uzależniona jest od oceny poziomu wirerii w 8., 12. i 24. tygodniu leczenia. Istnieje możliwość przerwania terapii w przypadku niewłaściwego poziomu HCV RNA. Poziom wirerii w trakcie trwania terapii nie powinien przekraczać 1000 IU/ml w 8. tygodniu, 100 IU/ml w 12. tygodniu oraz nie powinien być wykrywalny w 24. tygodniu terapii. Szczegółowe warunki zostały opisane w rozdziale 2.4.1 oraz 2.4.2.. Ogólna zasada działania modelu została przedstawiona na poniższym rysunku (Rysunek 4).

Rysunek 4.  
Schemat przypisania pacjentów do początkowej ścieżki w modelu



Chorzy, u których uzyskane zostaje SVR, a których zwłóknienie wątroby nie przekracza stopnia 3, przechodzą do odpowiednich stanów utożsamianych z wyleczeniem. Pacjenci z marskością wątroby, u których leczenie przeciwwirusowe zakończyło się pozytywnie, nadal posiadają zwiększone ryzyko wystąpienia dekomensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego, choć ryzyko to jest

niższe niż u osób z aktywnym zakażeniem HCV. U pacjentów, u których terapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów w początkowej fazie rozwija się zwłóknienie wątroby, które może doprowadzić do marskości (CC, DC), a u pewnego odsetka chorych także do rozwoju HCC. Pacjenci w stanie DC lub HCC mogą otrzymać przeszczep wątroby. W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów umiera: wyłącznie z przyczyn naturalnych (w stadiach F0–F3 oraz CC) lub także z powodów związanych z ciężkimi powikłaniami przewlekłego WZW-C (DC, HCC, LT).

## 5. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (TN) O GENOTYPIE RS 12979860 IL 28 C/T

### 5.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 10,49 QALY dla schematu trójleckowego oraz 8,16 QALY dla schematu dwulekowego. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosły 2,33 QALY. (Tabela 61)

Tabela 54.  
Wyniki kliniczne – populacja TN

| Efekt | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-------|-----------------------|-----------------------------|--|
| QALY  | 8,16                  | 10,49                       | 2,33   |

### 5.2. Wyniki ekonomiczne

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED] natomiast w schemacie PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosła [REDACTED] (Tabela 55).

Tabela 55.  
Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TN

| Interwencja           | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| PegIFN $\alpha$ + RBV | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]            | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| Monitorowanie         | 845,75 zł             | 1 908,54 zł                 | 1 062,79 zł  |
| Stany zdrowia         | 67 002,48 zł          | 40 795,57 zł                | -26 206,91 zł  |
| Koszty całkowite      | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójleckowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 14 965 zł (Tabela 56).

Tabela 56.  
Współczynniki ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TN

| Porównanie   | ICUR         | cena progowa |
|--|--------------|--------------|
| BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV | 14 964,98 zł | [redacted]   |

### 5.2.2. Wyniki [redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [redacted] natomiast w schemacie PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [redacted]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójlekowym a schematem dwulekowym wyniosła [redacted] (Tabela 57).

Tabela 57.  
Wyniki ekonomiczne [redacted] – populacja TN

| Interwencja           | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| PegIFN $\alpha$ + RBV | [redacted]            | [redacted]                  | [redacted]   |
| BOC                   | [redacted]            |                             |  |
| Monitorowanie         | 845,75 zł             | 1 908,54 zł                 | 1 062,79 zł  |
| Stany zdrowia         | 67 002,48 zł          | 40 795,57 zł                | - 26 206,91 zł                                       |
| Koszty całkowite      | [redacted]            | [redacted]                  | [redacted]   |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójlekowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 16 781 zł (Tabela 58).

Tabela 58.  
Współczynnik ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TN

| Porównanie   | ICUR         | Cena progowa |
|--|--------------|--------------|
| BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV | 16 781,32 zł | [redacted]   |

## 5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

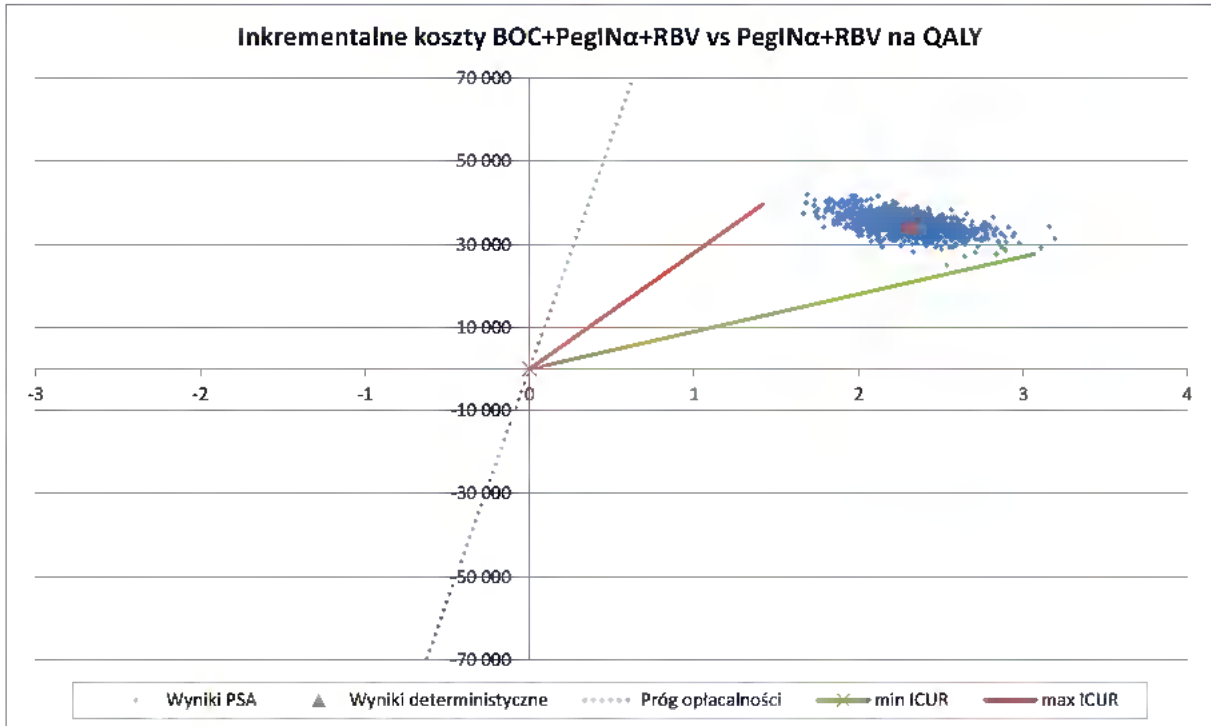
### 5.3.1. Wyniki [redacted]

Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 2). Spośród 1000 symulacji 100% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności

wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFN $\alpha$  + RBV.

Wykres 2.

Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TN



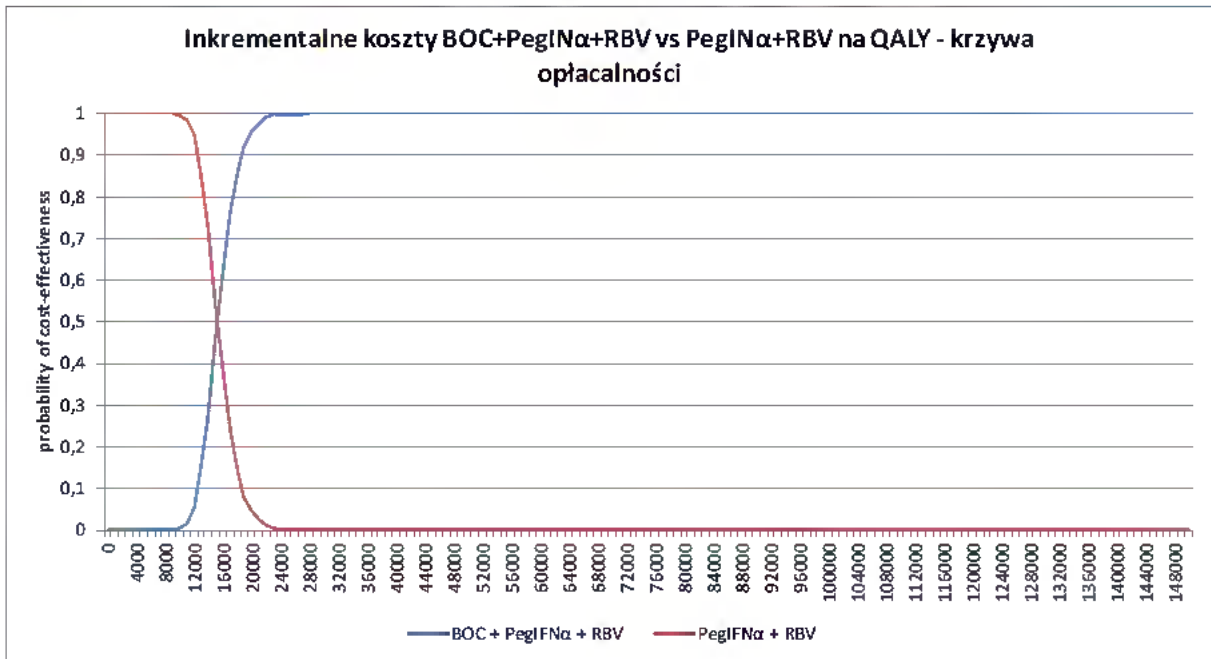
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.  
Wyniki PSA [redacted] – populacja TN

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 8,16 [7,3; 9,04]                           | 10,49 [9,89; 11,03]                              | 2,33 [1,84; 2,78]   |
| Koszty całkowite | [redacted]                                 | [redacted]                                       | [redacted]  |
| ICUR             | –  | –  | 14 965 zł [11 408 zł; 21 019 zł]  |
| Cena progowa     | –  | –  | [redacted]  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TN przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV wynosi 100% dla QALY (Wykres 3).

**Wykres 3.**  
**Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV – populacja TN**

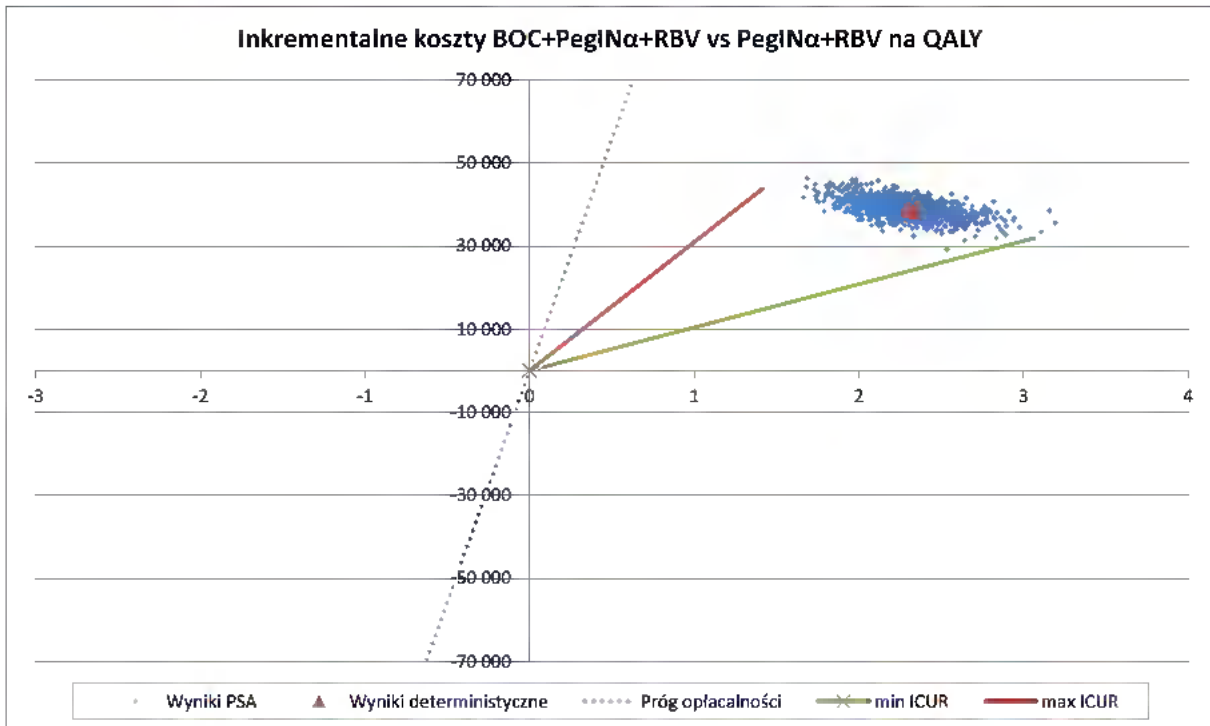


### 5.3.2. Wyniki [REDAKTOWANE]

Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV wśród pacjentów TN w zakresie zyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 4). Spośród 1000 symulacji 100% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFNα + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFNα + RBV.



**Wykres 4.**  
Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TN



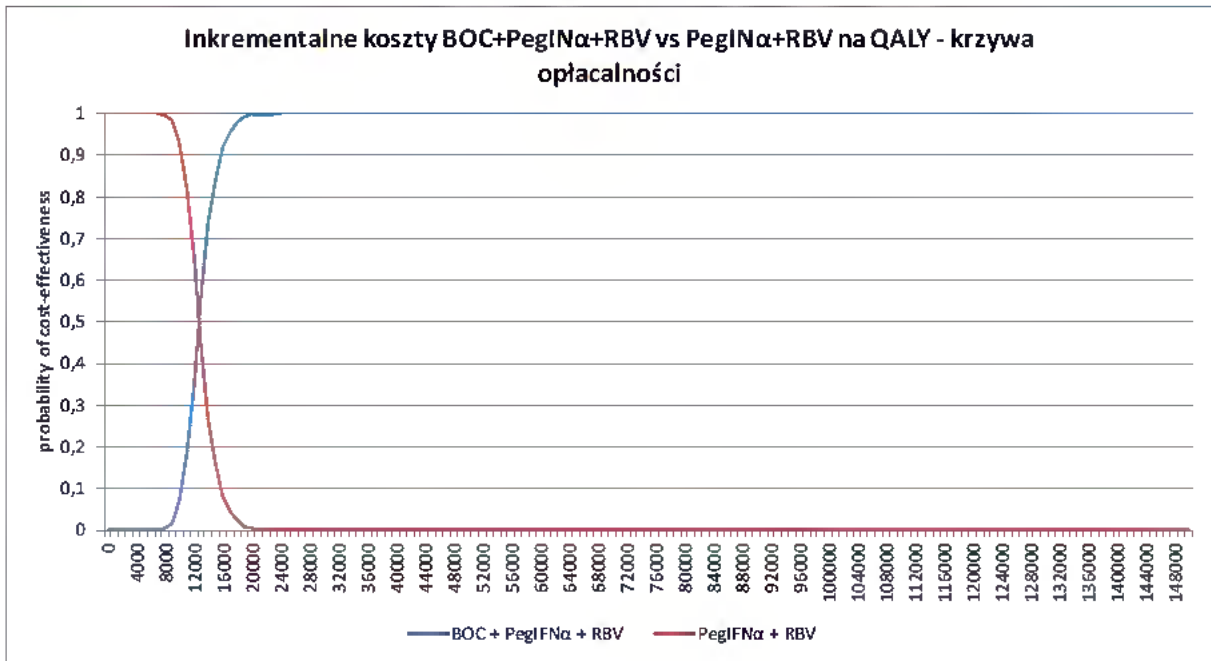
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.  
Wyniki PSA [redacted] – populacja TN

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 8,16 [7,3; 9,04]                           | 10,49 [9,89; 11,03]                              | 2,33 [1,84; 2,78]   |
| Koszty całkowite | [redacted]                                 | [redacted]                                       | [redacted]  |
| ICUR             | –  | –  | 16 781 zł [12 939 zł; 23 307 zł]  |
| Cena progowa     | –  | –  | [redacted]  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TN przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV wynosi 100% dla QALY (Wykres 5).

**Wykres 5.**  
**Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV – populacja TN**



## 6. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW WCZEŚNIEJ LECZONYCH (TE) ZE STOPNIEM ZWŁÓKNIENIA WĄTROBY 0 I 1 W SKALI SCHEUERA

Wyniki analizy przedstawione w tym rozdziale uzyskano na podstawie danych z badania RESPOND-2. Przyjęto, że do leczenia kwalifikują się pacjenci bez marskości wątroby, ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0-1 wg METAVIR.

### 6.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 13,05 QALY dla schematu trójlekowego oraz 11,80 QALY dla schematu dwulekowego. W dożywotnym horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem trójlekowym a schematem dwulekowym wyniosły 1,25 QALY (Tabela 61).

Tabela 61.  
Wyniki kliniczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Efekt | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-------|-----------------------|-----------------------------|--|
| QALY  | 11,80                 | 13,05                       | 1,25   |

### 6.2. Wyniki ekonomiczne

#### 6.2.1. Wyniki [REDACTED]

W dożywotnym horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED] natomiast w schemacie PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójlekowym a schematem dwulekowym wyniosła [REDACTED] (Tabela 62).

Tabela 62.  
Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Interwencja           | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| PegIFN $\alpha$ + RBV | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| BOC                   | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| Monitorowanie         | 1 586,15 zł           | 2 526,30 zł                 | 940,16 zł  |
| Stany zdrowia         | 21 381,95 zł          | 9 651,01 zł                 | -11 730,93 zł  |

| Interwencja      | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| Koszty całkowite |                       |                             |  |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójleckowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 52 873 zł (Tabela 63).

Tabela 63.  
Współczynniki ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Porównanie   | ICUR         | Cena progowa |
|--|--------------|--------------|
| BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV | 52 872,74 zł | [redacted]   |

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [redacted] natomiast w schemacie PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [redacted]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosła [redacted] (Tabela 64).

Tabela 64.  
Wyniki ekonomiczne [redacted] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Interwencja           | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| PegIFN $\alpha$ + RBV | [redacted]            | [redacted]                  | [redacted]   |
| BOC                   | [redacted]            | [redacted]                  | [redacted]   |
| Monitorowanie         | 1 586,15 zł           | 2 526,30 zł                 | 940,16 zł  |
| Stany zdrowia         | 21 381,95 zł          | 9 651,01 zł                 | - 11 730,93 zł                                       |
| Koszty całkowite      | [redacted]            | [redacted]                  | [redacted]   |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójleckowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 57 505 zł (Tabela 65).

Tabela 65.  
Współczynniki ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

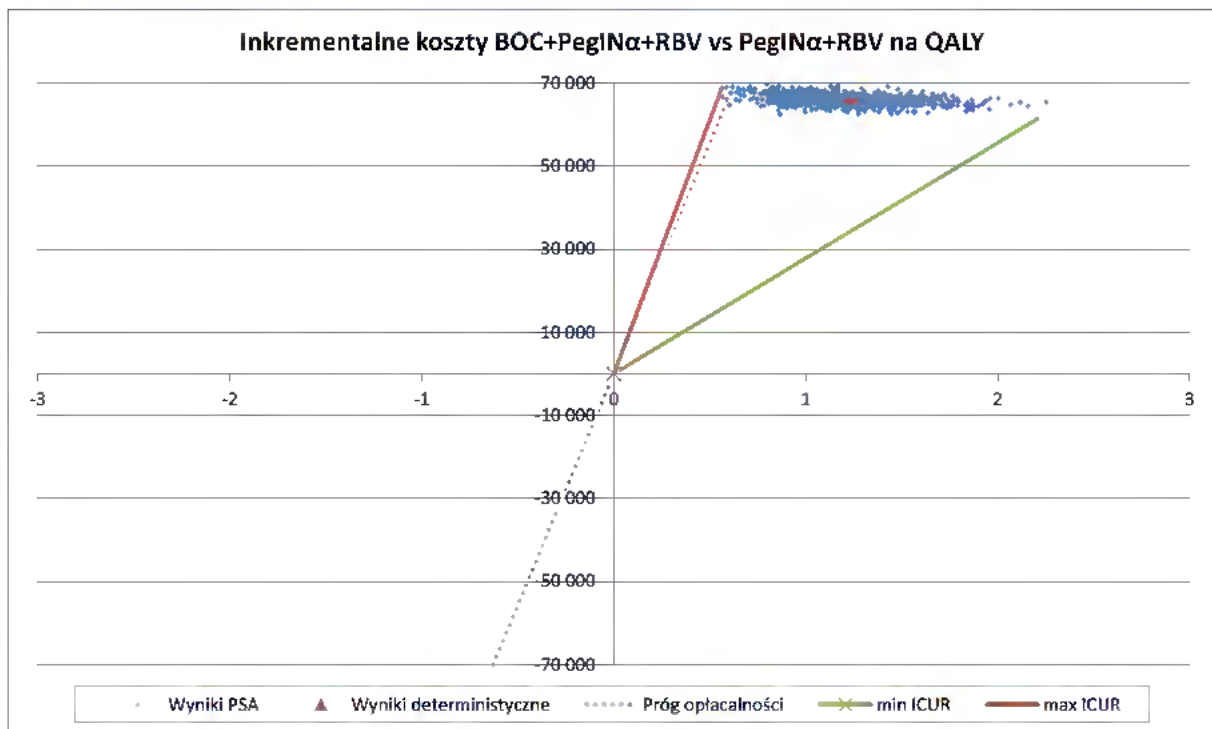
| Porównanie   | ICUR         | Cena progowa |
|--|--------------|--------------|
| BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV | 57 505,15 zł | [redacted]   |

### 6.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV wśród pacjentów TE w zakresie uzyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 6). Spośród 1000 symulacji 99,6% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFN $\alpha$  + RBV.

Wykres 6.

Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie uzyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera



95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 66).

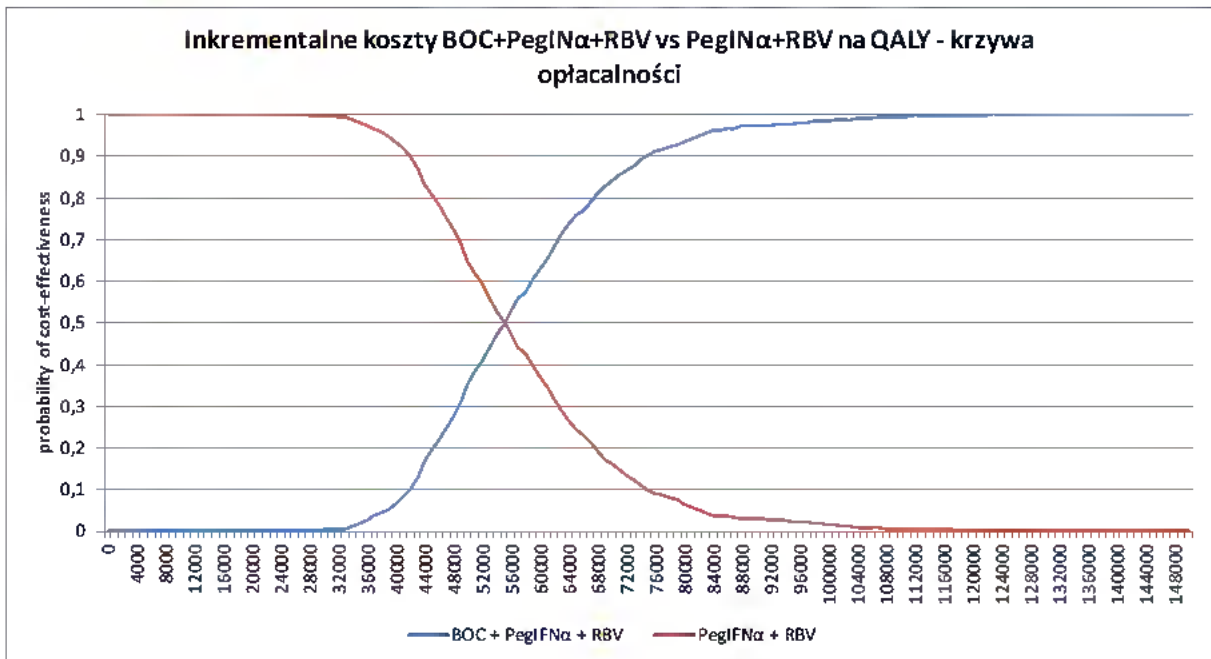
Tabela 66. Wyniki PSA – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 11,8 [10,79; 12,68]                        | 13,05 [12,43; 13,45]                             | 1,25 [0,73; 1,8]  |
| Koszty całkowite |  |  |   |

| Wynik        | PegIFNα + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFNα + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|--------------|------------------------------------|--|---|
| ICUR         | –                                  | –  | 52 873 zł [35 958 zł; 92 844 zł]                                  |
| Cena progowa | –                                  | –  | ██████████  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TE przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFNα + RBV względem PegIFNα + RBV wynosi 99,6% dla QALY (Wykres 7).

**Wykres 7.**  
**Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera**



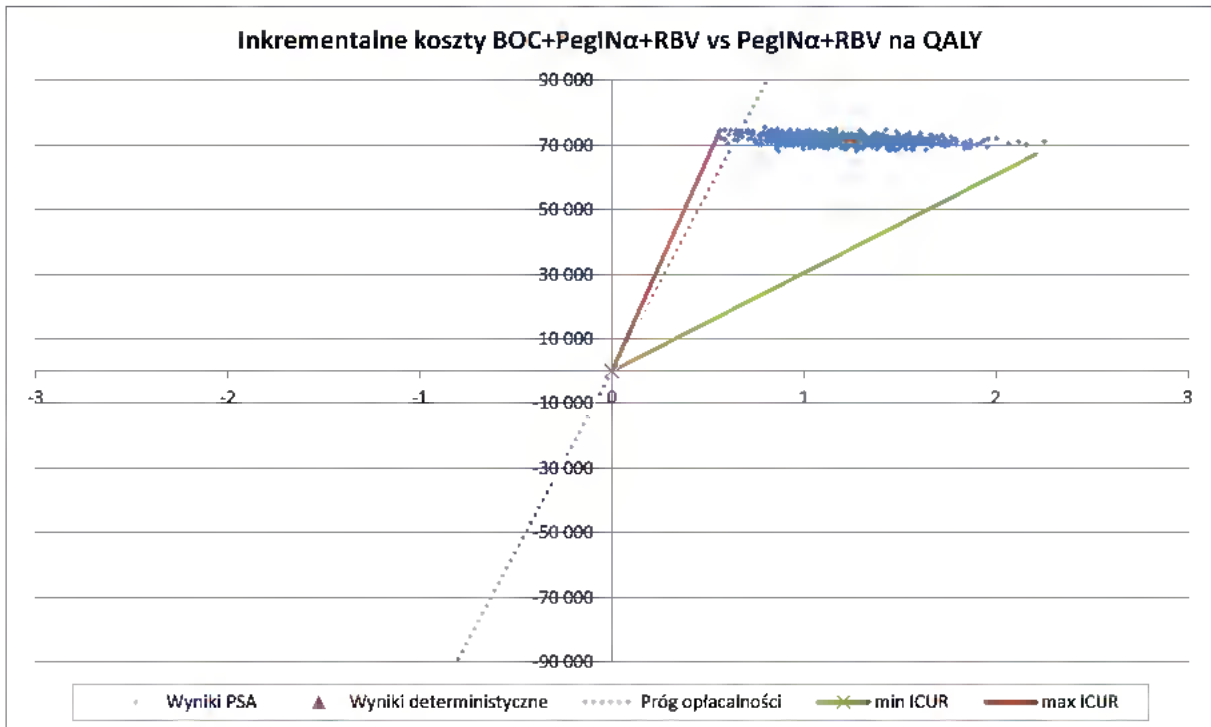
### 6.3.2. Wyniki ██████████

Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV wśród pacjentów TE w zakresie uzyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 8). Spośród 1000 symulacji 98,8% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFNα + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFNα + RBV.



Wykres 8.

Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera



95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

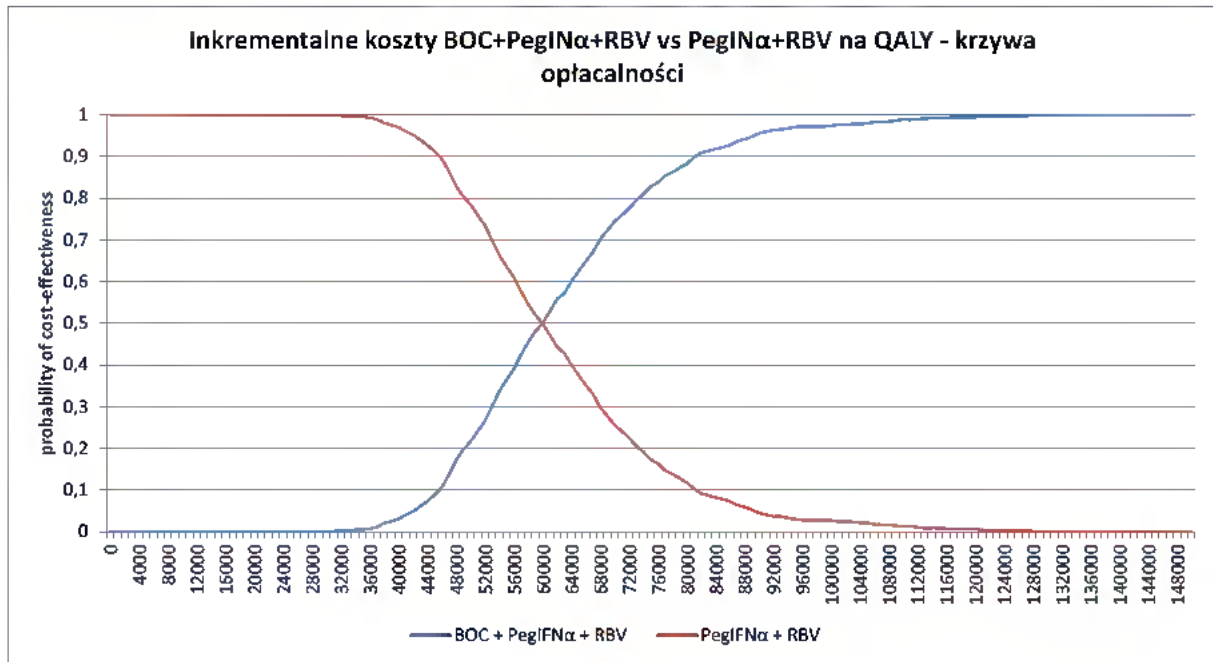
Tabela 67. Wyniki PSA [redacted] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 11,8 [10,79; 12,68]                        | 13,05 [12,43; 13,45]                             | 1,25 [0,73; 1,8]  |
| Koszty całkowite | [redacted]                                 | [redacted]                                       | [redacted]  |
| ICUR             | –  | –  | [redacted]  |
| Cena progowa     | –  | –  | [redacted]  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TE przedstawiono na wykresie poniżej. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV wynosi 98,8% dla QALY (Wykres 9).

Wykres 9.

Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera



## 7. WYNIKI DLA POPULACJI PACJENTÓW BEZ ODPOWIEDZI WIRUSOLOGICZNEJ (TE) ZE ZWŁÓKNIENIEM WĄTROBY W STOPNIU 0 I 1. W SKALI SCHEUERA

### 7.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 13,04 QALY dla schematu trójleckowego oraz 11,69 QALY dla schematu dwulekowego. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosły 1,35 QALY (Tabela 61).

Tabela 68.  
Wyniki kliniczne – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej z włóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera

| Efekt | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-------|-----------------------|-----------------------------|--|
| QALY  | 11,69                 | 13,04                       | 1,35   |

### 7.2. Wyniki ekonomiczne

#### 7.2.1. Wyniki [REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED] natomiast w schemacie PegIFN $\alpha$  + RBV wyniósł [REDACTED]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosła [REDACTED] (Tabela 69).

Tabela 69.  
Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera

| Interwencja           | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| PegIFN $\alpha$ + RBV | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| BOC                   | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |
| Monitorowanie         | 1 526,35 zł           | 2 544,66 zł                 | 1 018,31 zł  |
| Stany zdrowia         | 23 944,88 zł          | 9 716,79 zł                 | -14 228,09 zł  |
| Koszty całkowite      | [REDACTED]            | [REDACTED]                  | [REDACTED]   |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójleckowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 64 695 zł (Tabela 70).

Tabela 70.

Współczynniki ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera

| Porównanie                           | ICUR         | Cena progowa |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV | 64 694,60 zł | [redacted]   |

### 7.2.2. Wyniki [redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt terapii w schemacie BOC + PegIFNα + RBV wyniósł [redacted] natomiast w schemacie PegIFNα + RBV wyniósł [redacted]. Różnica całkowitych kosztów terapii pomiędzy schematem trójleckowym a schematem dwulekowym wyniosła [redacted] (Tabela 71).

Tabela 71.

Wyniki ekonomiczne [redacted] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera

| Interwencja      | PegIFNα + RBV | BOC + PegIFNα + RBV | BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV |
|------------------|---------------|---------------------|--------------------------------------|
| PegIFNα + RBV    | [redacted]    | [redacted]          | [redacted]                           |
| BOC              | [redacted]    | [redacted]          | [redacted]                           |
| Monitorowanie    | 1 526,35 zł   | 2 544,66 zł         | 1 018,31 zł                          |
| Stany zdrowia    | 23 944,88 zł  | 9 716,79 zł         | - 14 228,09 zł                       |
| Koszty całkowite | [redacted]    | [redacted]          | [redacted]                           |

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu trójleckowego zamiast dwulekowego wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w [redacted] (Tabela 72).

Tabela 72.

Współczynniki ICUR i cena progowa [redacted] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera

| Porównanie                           | ICUR         | Cena progowa |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| BOC + PegIFNα + RBV vs PegIFNα + RBV | 70 343,49 zł | [redacted]   |

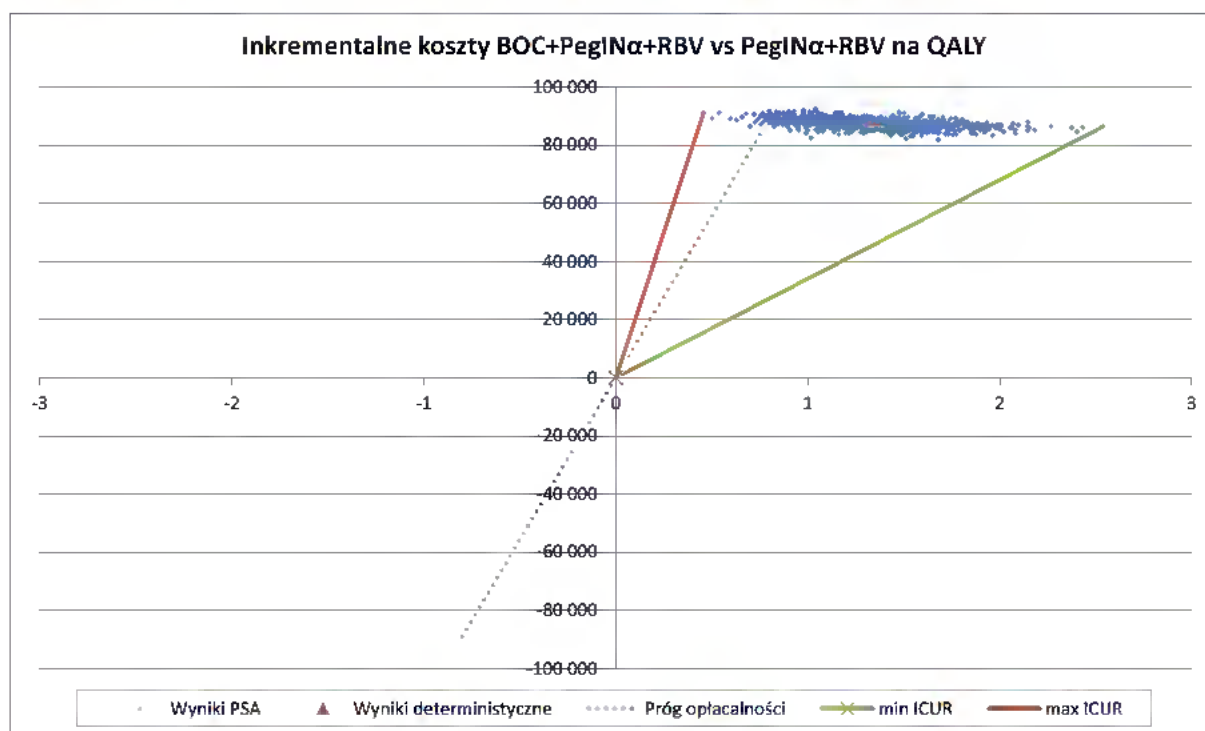
## 7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

### 7.3.1. Wyniki

Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV wśród pacjentów TE bez odpowiedzi wirusologicznej w zakresie zyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 10). Spośród 1000 symulacji 97,6% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFN $\alpha$  + RBV.

Wykres 10.

Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera



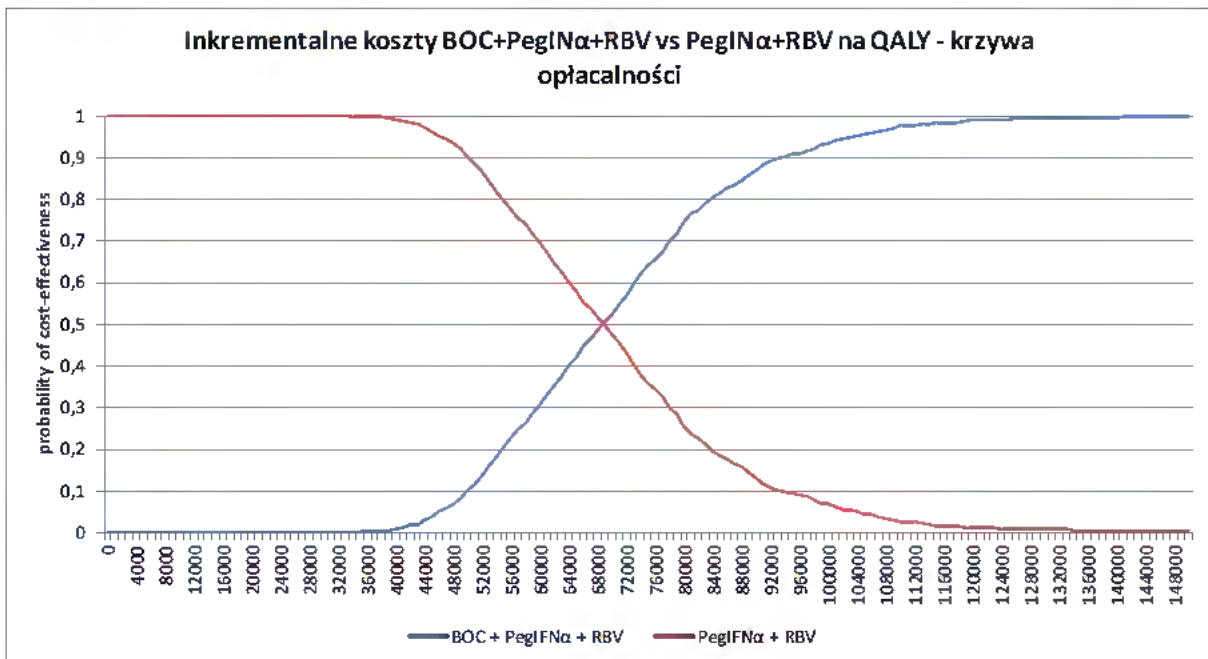
95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 73).

Tabela 73.  
Wyniki PSA [redacted] populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 11,69 [10,56; 12,59]                       | 13,04 [12,42; 13,45]                             | 1,35 [0,81; 1,96]   |
| Koszty całkowite | [redacted]                                 | [redacted]                                       | [redacted]  |
| ICUR             | –  | –  | 64 695 zł [43 741 zł; 109 609 zł]   |
| Cena progowa     | –  | –  | [redacted]  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TE bez odpowiedzi wirusologicznej przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV wynosi 97,6% dla QALY (Wykres 11).

Wykres 11.  
Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera



### 7.3.2. Wyniki [redacted]

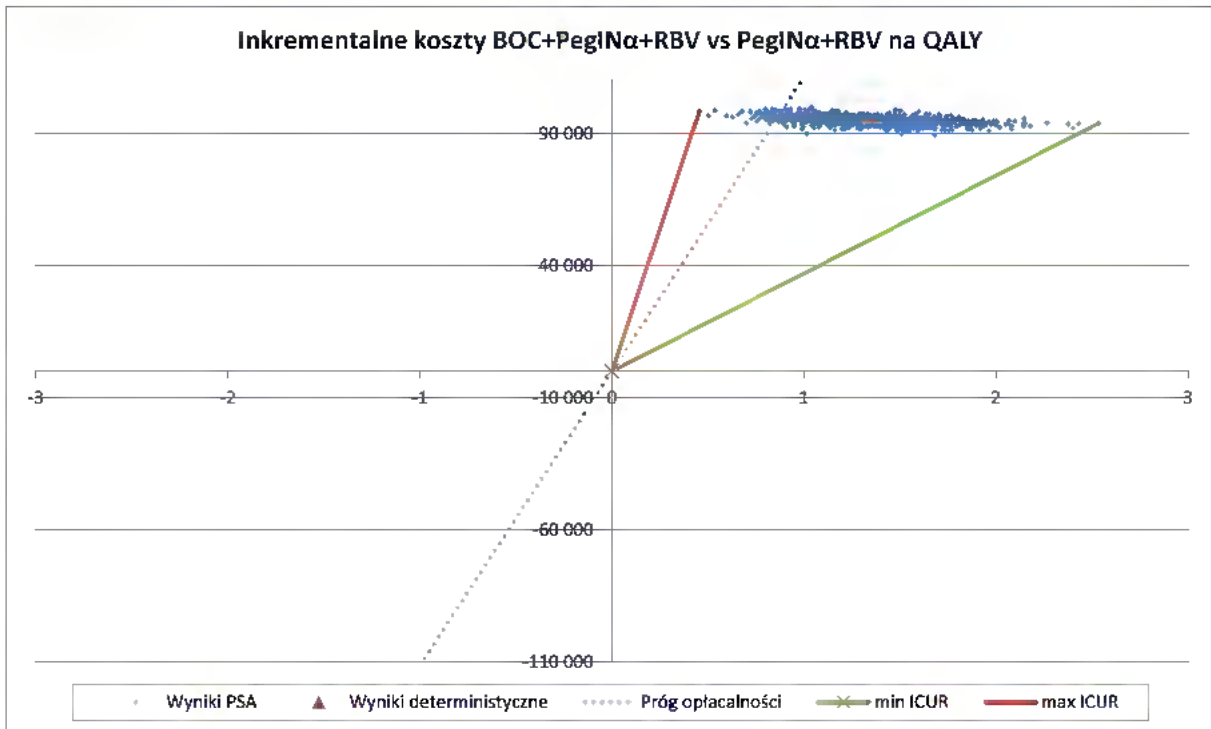
Wyniki PSA dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV wśród pacjentów TE w zakresie uzyskanych QALY wraz z 95% przedziałami ufności dla wartości ICUR i ceny progowej przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 12). Spośród 1000 symulacji 94,6% znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności



wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PegIFN $\alpha$  + RBV.

Wykres 12.

Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera



95% przedziały ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych otrzymane w PSA wraz z wartościami deterministycznymi zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 74.

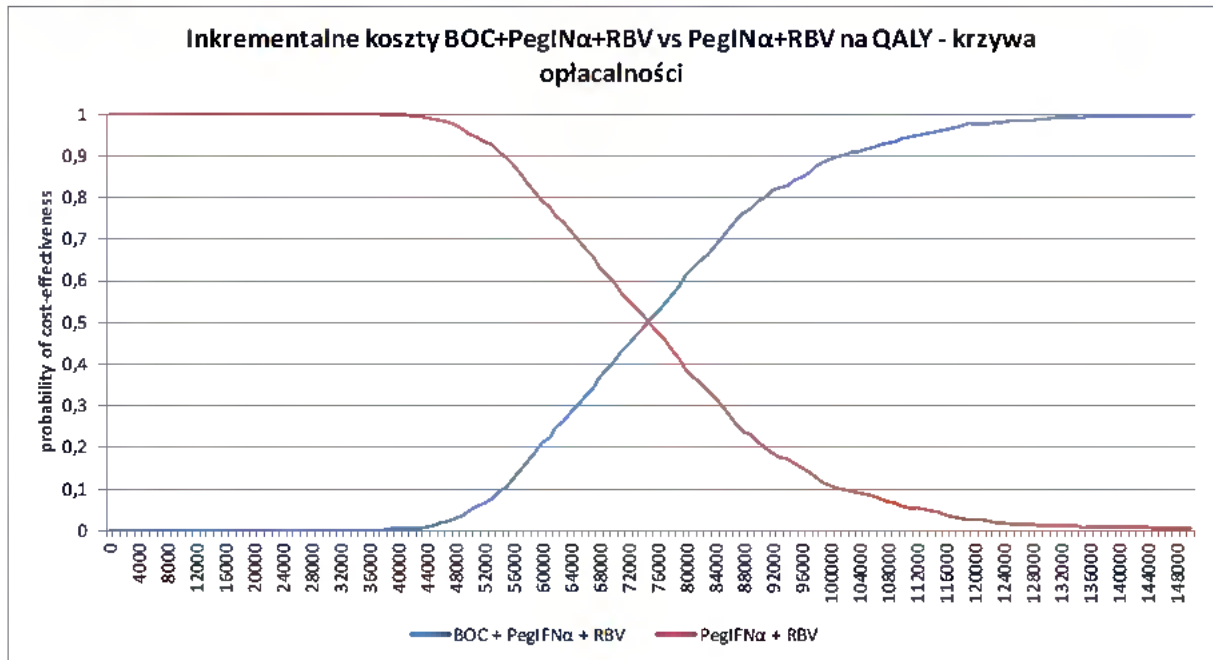
Wyniki PSA [redacted] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera

| Wynik            | PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] | Różnica BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV [CI <sub>95%</sub> ] |
|------------------|--|--|---|
| QALY             | 11,69 [10,56; 12,59]                       | 13,04 [12,42; 13,45]                             | 1,35 [0,81; 1,96]   |
| Koszty całkowite | [redacted]                                 | [redacted]                                       | [redacted]  |
| ICUR             | –  | –  | 70 343 zł [47 609 zł; 119 018 zł]   |
| Cena progowa     | –  | –  | [redacted]  |

Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie w populacji TE przedstawiono na wykresie poniżej. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł) prawdopodobieństwo opłacalności terapii BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV względem PegIFN $\alpha$  + RBV wynosi 94,6% dla QALY (Wykres 13).

Wykres 13.

Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV vs PegIFN $\alpha$  + RBV – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwióknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera



## 8. WYNIKI ANALIZY Z PERSPEKTYWY PODMIOTU ZOBOWIĄZANEGO DO FINANSOWANIA ŚWIADCZEŃ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Dostępne źródła danych kosztowych nie umożliwiły oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z perspektywy płatnika publicznego. Analizę z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzono w sposób szacunkowy, przedstawiając prawdopodobne zakresy. Przeanalizowano w tym celu wyniki uzyskane z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz przeprowadzono dodatkowe obliczenia.

Spośród uwzględnionych zasobów, zarówno leki jak i monitorowanie terapii finansowane są w całości z perspektywy płatnika publicznego. Udział pacjentów w kosztach dotyczy wyłącznie leczenia powikłań. Koszty te z perspektywy płatnika publicznego będą niższe niż z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, brak jest jednak danych o ile. W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy przy założeniu współudziału pacjenta w kosztach leczenia powikłań od 0% do 50% (zmiana co 10%).

W rzeczywistości udział pacjenta w kosztach uwzględnionych stanów nie będzie proporcjonalny, tzn. prawdopodobnie większy będzie ich udział w kosztach leczenia łagodnych stanów (zwłóknienie wątroby), a mniejszy w kosztach leczenia stanów ciężkich (przeszczep wątroby, rak wątrobowokomórkowy) – co wynika z tego, że w bardziej zaawansowanych stanach przeważać będą koszty hospitalizacji, a w mniej zaawansowanych – koszty porad i farmakoterapii. Niemniej jednak wydaje się, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego powinny mieścić się w przedstawionych zakresach.

Tabela 75.  
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – ██████████

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |      | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 14 964,98 zł                         | ████████     |
| 10%  | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 16 089,71 zł                         |              |
| 20%  | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 17 214,45 zł                         |              |
| 30%  | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 18 339,18 zł                         |              |
| 40%  | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 19 463,92 zł                         |              |
| 50%  | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 20 588,65 zł                         |              |

Tabela 76.  
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – ██████████

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |      | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | ████████      | 8,16 | ████████            | 10,49 | 16 781,32                            | ████████     |
| 10%  |               | 8,16 |                     | 10,49 | 17 906,05                            |              |
| 20%  |               | 8,16 |                     | 10,49 | 19 030,78                            |              |
| 30%  |               | 8,16 |                     | 10,49 | 20 155,52                            |              |
| 40%  |               | 8,16 |                     | 10,49 | 21 280,25                            |              |
| 50%  |               | 8,16 |                     | 10,49 | 22 404,99                            |              |

Tabela 77.  
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – ██████████

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 52 872,74 zł                         | ██████████   |
| 10%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 53 813,49 zł                         | ██████████   |
| 20%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 54 754,25 zł                         | ██████████   |
| 30%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 55 695,01 zł                         | ██████████   |
| 40%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 56 635,77 zł                         | ██████████   |
| 50%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 57 576,53 zł                         | ██████████   |

Tabela 78.  
Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – ██████████

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 57 505,15                            | ██████████   |
| 10%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 58 445,91                            | ██████████   |
| 20%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 59 386,66                            | ██████████   |
| 30%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 60 327,42                            | ██████████   |
| 40%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 61 268,18                            | ██████████   |
| 50%  | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 62 208,94                            | ██████████   |

Tabela 79.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 64 694,60 zł                         | [REDACTED]   |
| 10%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 65 634,61 zł                         | [REDACTED]   |
| 20%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 66 574,61 zł                         | [REDACTED]   |
| 30%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 67 514,62 zł                         | [REDACTED]   |
| 40%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 68 454,63 zł                         | [REDACTED]   |
| 50%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 69 394,64 zł                         | [REDACTED]   |

Tabela 80.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]

| Udział pacjenta w kosztach leczenia powikłań WZW-C | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|  | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| 0%   | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 70 343,49                            | [REDACTED]   |
| 10%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 71 283,50                            | [REDACTED]   |
| 20%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 72 223,50                            | [REDACTED]   |
| 30%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 73 163,51                            | [REDACTED]   |
| 40%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 74 103,52                            | [REDACTED]   |
| 50%  | [REDACTED]    | 11,69 | [REDACTED]          | 13,04 | 75 043,52                            | [REDACTED]   |



## 9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stopy dyskontowe:
  - 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1a),
  - 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 1b),
  - 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz 1c);
- koszty stanów zdrowia:
  - zmniejszone o 20% względem analizy podstawowej (scenariusz 2a),
  - zwiększone o 20% względem analizy podstawowej (scenariusz 2b),
  - koszty stanów zdrowia z badania Simon 2006 (scenariusz 2c),
  - koszt stanu CC zwiększony o 100% (scenariusz 2d),
  - koszty stanów F0–F4 identyczne dla pacjentów z SVR i bez SVR (scenariusz 2e).
- koszty terapii:
  - uwzględnione koszty leczenia anemii z użyciem EPO (scenariusz 3a),
  - uwzględnienie kosztów PegIFNα2a (scenariusz 3b),
- użyteczności stanów zdrowia:
  - na podstawie badania Chong 2003 (scenariusz 4a),
  - maksymalna użyteczność SVR (scenariusz 4b),
  - minimalna użyteczność SVR (scenariusz 4c).
- odsetek mężczyzn w kohorcie początkowej
  - 100% (scenariusz 5a)
  - 0% (scenariusz 5b)
- średni wiek kohorty początkowej
  - 35 lat (scenariusz 6a)
  - 45 lat (scenariusz 6b)
  - 55 lat (scenariusz 6c)
- koszt RBV wg obwieszczenia Ministra Zdrowia
  - dawka dzienna 1200 mg (scenariusz 7a)
  - dawka dzienna 1000 mg (scenariusz 7b)

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 81). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie deterministycznej.

Tabela 81.  
Wartości parametrów w jednokierunkowych analizach wrażliwości

| Obszar                      | Opis / wartość |                         |                          |                              |                  |                            |        |             | Uzasadnienie               |   |
|-----------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|--------|-------------|----------------------------|---|
| Stopy dyskontowe            | Scenariusz     | Koszty                  |                          |                              | Efekty zdrowotne |                            |        |             |                            | Zgodnie z wytycznymi AOTM                             |
|                             | Podstawowy     | 5%                      |                          |                              | 3,5%             |                            |        |             |                            |   |
|                             | 1a             | 5%                      |                          |                              | 5%               |                            |        |             |                            |   |
|                             | 1b             | 0%                      |                          |                              | 0%               |                            |        |             |                            |   |
|                             | 1c             | 5%                      |                          |                              | 0%               |                            |        |             |                            |   |
| Koszty stanów zdrowia       | Scenariusz     | F0-1 (SVR) <sup>a</sup> | F2-F3 (SVR) <sup>a</sup> | CC (SVR) <sup>a</sup>        | DC (1. rok)      | DC (1+ lata <sup>b</sup> ) | HCC    | LT (1. rok) | LT (1+ lata <sup>b</sup> ) | Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy |
|                             | Podstawowy     | 262 (0)                 | 393 (0)                  | 2 535 (0)                    | 50 481           | 33 701                     | 52 205 | 265 268     | 44 387                     |   |
|                             | 2a             | 210 (0)                 | 314 (0)                  | 2 028 (0)                    | 40 385           | 26 961                     | 41 764 | 212 214     | 35 510                     |   |
|                             | 2b             | 314 (0)                 | 472 (0)                  | 3 042 (0)                    | 60 577           | 40 441                     | 62 646 | 318 322     | 53 264                     |   |
|                             | 2c             | 861 (0)                 | 1 185 (0)                | 16 114 (0)                   | 40 005           | 26 707                     | 20 551 | 233 792     | 39 632                     |   |
|                             | 2d             | 262 (0)                 | 393 (0)                  | 5 070 (0)                    | 50 481           | 33 701                     | 52 205 | 265 268     | 44 387                     |   |
|                             | 2e             | 262 (262)               | 393 (393)                | 2 535 (2 535)                | 50 481           | 33 701                     | 52 205 | 265 268     | 44 387                     |   |
| Koszty leczenia             | Scenariusz     | Koszt EPO               |                          | Koszt PegIFNα + RBV          |                  | Koszt BOC                  |        |             |                            | Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy |
|                             | Podstawowy     | 0                       |                          | 702                          |                  | ■                          |        |             |                            |   |
|                             | 3a             | 7 258                   |                          | 702                          |                  | ■                          |        |             |                            |   |
|                             | 3b             | 0                       |                          | 851                          |                  | ■                          |        |             |                            |   |
| Użyteczności stanów zdrowia | Scenariusz     | SVR                     | Łagodne przewlekłe WZW-C | Umiarkowane przewlekłe WZW-C |                  | CC                         | DC     | HCC         | LT                         | Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych |
|                             | Podstawowy     | 0,82                    | 0,77                     | 0,66                         |                  | 0,55                       | 0,45   | 0,45        | 0,67                       |   |
|                             | 4a             | 0,83                    | 0,76                     | 0,76                         |                  | 0,74                       | 0,66   | 0,65        | 0,69                       |   |
|                             | 4b             | 1,00                    | 0,77                     | 0,66                         |                  | 0,55                       | 0,45   | 0,45        | 0,67                       |   |

| Obszar                                  | Opis / wartość |                   |      |      |                         |      |      |      | Uzasadnienie  |
|---|----------------|-------------------|------|------|-------------------------|------|------|------|---|
|   | 4c             | 0,72              | 0,77 | 0,66 | 0,55                    | 0,45 | 0,45 | 0,67 |   |
|   |                | <b>Scenariusz</b> |      |      | <b>Odsetek mężczyzn</b> |      |      |      |   |
| Odsetek mężczyzn w kohorcie początkowej |                | Podstawowy        |      |      | 62%                     |      |      |      | Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy   |
|   |                | 5a                |      |      | 100%                    |      |      |      |   |
|   |                | 5b                |      |      | 0%                      |      |      |      |   |
|   |                | <b>Scenariusz</b> |      |      | <b>Wiek [lata]</b>      |      |      |      |   |
| Średni wiek kohorty początkowej         |                | Podstawowy        |      |      | 42                      |      |      |      | Testowanie zmiany wartości na zmienność wyników analizy |
|   |                | 6a                |      |      | 35                      |      |      |      |   |
|   |                | 6b                |      |      | 45                      |      |      |      |   |
|   |                | 6c                |      |      | 55                      |      |      |      |   |
|   |                | <b>Scenariusz</b> |      |      | <b>Koszt RBV [zł]</b>   |      |      |      |   |
| Koszt RBV                               |                | Podstawowy        |      |      | 0                       |      |      |      | Testowanie skrajnych założeń                            |
|   |                | 7a                |      |      | 497                     |      |      |      |   |
|   |                | 7b                |      |      | 414                     |      |      |      |   |

a) wartość w nawiasie oznacza naliczane koszty w sytuacji osiągnięcia SVR u pacjenta w danym stanie; b) kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia

### **9.1. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TN ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera**

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących stóp dyskontowych, dla których terapia trójlekowa staje się terapią dominującą (scenariusz 1b) względem terapii dwulekowej.

Wyniki dla porównania BOC + PegINF $\alpha$  + RBV vs PegINF $\alpha$  + RBV nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TN z zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera jest opłacalne w warunkach polskich.

Tabela 82.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – ██████████

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 14 964,98 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 1a         | ██████████    | 7,00  | ██████████          | 8,73  | 20 169,35 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 1b         | ██████████    | 12,67 | ██████████          | 18,08 | dominuje                             | ██████████   |
| Scenariusz 1c         | ██████████    | 12,67 | ██████████          | 18,08 | 6 440,89 zł                          | ██████████   |
| Scenariusz 2a         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 17 214,45 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2b         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 12 715,51 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2c         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 7 256,30 zł                          | ██████████   |
| Scenariusz 2d         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 13 159,68 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2e         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 16 050,32 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 3a         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 16 134,91 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 3b         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 15 948,87 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 4a         | ██████████    | 10,00 | ██████████          | 11,66 | 20 923,16 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 4b         | ██████████    | 8,19  | ██████████          | 11,73 | 9 848,10 zł                          | ██████████   |
| Scenariusz 4c         | ██████████    | 8,14  | ██████████          | 9,80  | 21 037,61 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 5a         | ██████████    | 7,96  | ██████████          | 10,13 | 16 599,16 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 5b         | ██████████    | 8,49  | ██████████          | 11,09 | 12 699,46 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6a         | ██████████    | 8,46  | ██████████          | 11,11 | 10 317,50 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6b         | ██████████    | 7,90  | ██████████          | 10,01 | 14 450,71 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6c         | ██████████    | 7,03  | ██████████          | 8,59  | 26 095,37 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 7a         | ██████████    | 8,16  | ██████████          | 10,49 | 18 249,31 zł                         | ██████████   |

| Scenariusz    | PegINFα + RBV |      | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 7b |               | 8,16 |                     | 10,49 | 17 702,36 zł                         |              |

Tabela 83.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) –

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy |               | 8,16  |                     | 10,49 | 16 781,32 zł                         |              |
| Scenariusz 1a         |               | 7,00  |                     | 8,73  | 22 617,35 zł                         |              |
| Scenariusz 1b         |               | 12,67 |                     | 18,08 | dominuje                             |              |
| Scenariusz 1c         |               | 12,67 |                     | 18,08 | 7 222,64 zł                          |              |
| Scenariusz 2a         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 19 030,78 zł                         |              |
| Scenariusz 2b         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 14 531,85 zł                         |              |
| Scenariusz 2c         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 9 072,63 zł                          |              |
| Scenariusz 2d         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 14 976,02 zł                         |              |
| Scenariusz 2e         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 17 866,66 zł                         |              |
| Scenariusz 3a         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 17 951,25 zł                         |              |
| Scenariusz 3b         |               | 8,16  |                     | 10,49 | 17 765,20 zł                         |              |
| Scenariusz 4a         |               | 10,00 |                     | 11,66 | 23 462,65 zł                         |              |
| Scenariusz 4b         |               | 8,19  |                     | 11,73 | 11 043,39 zł                         |              |
| Scenariusz 4c         |               | 8,14  |                     | 9,80  | 23 591,00 zł                         |              |
| Scenariusz 5a         |               | 7,96  |                     | 10,13 | 18 550,99 zł                         |              |
| Scenariusz 5b         |               | 8,49  |                     | 11,09 | 14 327,97 zł                         |              |



| Scenariusz    | PegINFα + RBV |      | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 6a |               | 8,46 |                     | 11,11 | 14 116,15 zł                         |              |
| Scenariusz 6b |               | 7,90 |                     | 10,01 | 19 208,69 zł                         |              |
| Scenariusz 6c |               | 7,03 |                     | 8,59  | 28 798,50 zł                         |              |
| Scenariusz 7a |               | 8,16 |                     | 10,49 | 20 065,65 zł                         |              |
| Scenariusz 7b |               | 8,16 |                     | 10,49 | 19 518,70 zł                         |              |

## 9.2. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 lub 1. w skali Scheuera

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W przypadku przyjęcia minimalnej użyteczności SVR na podstawie badania Wright 2006 [62], [REDACTED] terapia trójlekowa staje się terapią nieopłacalną (scenariusz 4c) względem terapii dwulekowej.

Pozostałe wyniki dla porównania BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TE z włóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera jest opłacalne w warunkach polskich.

Tabela 84.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – ██████████

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 52 872,74 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 1a         | ██████████    | 9,81  | ██████████          | 10,70 | 74 058,39 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 1b         | ██████████    | 20,39 | ██████████          | 23,57 | 11 303,89 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 1c         | ██████████    | 20,39 | ██████████          | 23,57 | 20 732,91 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2a         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 54 754,25 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2b         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 50 991,22 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2c         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 44 807,41 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2d         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 51 460,03 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 2e         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 54 187,26 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 3a         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 58 732,13 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 3b         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 54 499,07 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 4a         | ██████████    | 12,58 | ██████████          | 13,48 | 73 688,09 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 4b         | ██████████    | 12,53 | ██████████          | 14,99 | 26 782,99 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 4c         | ██████████    | 11,40 | ██████████          | 11,97 | 115 235,24 zł                        | ██████████   |
| Scenariusz 5a         | ██████████    | 11,39 | ██████████          | 12,54 | 58 484,47 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 5b         | ██████████    | 12,48 | ██████████          | 13,90 | 45 379,55 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6a         | ██████████    | 12,49 | ██████████          | 13,95 | 38 575,93 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6b         | ██████████    | 11,26 | ██████████          | 12,36 | 53 602,34 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 6c         | ██████████    | 9,64  | ██████████          | 10,40 | 91 480,63 zł                         | ██████████   |
| Scenariusz 7a         | ██████████    | 11,80 | ██████████          | 13,05 | 58 301,63 zł                         | ██████████   |

| Scenariusz    | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 7b |               | 11,80 |                     | 13,05 | 57 397,54 zł                         |              |

Tabela 85.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1)

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy |               | 11,80 |                     | 13,05 | 57 505,15                            |              |
| Scenariusz 1a         |               | 9,81  |                     | 10,70 | 80 546,98                            |              |
| Scenariusz 1b         |               | 20,39 |                     | 23,57 | 13 153,79                            |              |
| Scenariusz 1c         |               | 20,39 |                     | 23,57 | 22 549,41                            |              |
| Scenariusz 2a         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 59 386,66                            |              |
| Scenariusz 2b         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 55 623,63                            |              |
| Scenariusz 2c         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 49 439,82                            |              |
| Scenariusz 2d         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 56 092,44                            |              |
| Scenariusz 2e         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 58 819,68                            |              |
| Scenariusz 3a         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 63 364,55                            |              |
| Scenariusz 3b         |               | 11,80 |                     | 13,05 | 59 131,48                            |              |
| Scenariusz 4a         |               | 12,58 |                     | 13,48 | 80 144,22                            |              |
| Scenariusz 4b         |               | 12,53 |                     | 14,99 | 29 129,57                            |              |
| Scenariusz 4c         |               | 11,40 |                     | 11,97 | 125 331,50                           |              |
| Scenariusz 5a         |               | 11,39 |                     | 12,54 | 63 541,96                            |              |
| Scenariusz 5b         |               | 12,48 |                     | 13,90 | 49 444,36                            |              |

| Scenariusz    | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 6a |               | 12,49 |                     | 13,95 | 47 942,01 zł                         |              |
| Scenariusz 6b |               | 11,26 |                     | 12,36 | 66 033,12 zł                         |              |
| Scenariusz 6c |               | 9,64  |                     | 10,40 | 99 015,95 zł                         |              |
| Scenariusz 7a |               | 11,80 |                     | 13,05 | 62 934,04 zł                         |              |
| Scenariusz 7b |               | 11,80 |                     | 13,05 | 62 029,96 zł                         |              |

### 9.3. Wyniki analizy wrażliwości – populacja TE pacjentów nieodpowiadających na leczenie ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera

Wyniki analizy są najbardziej wrażliwe na zmiany w założeniach dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W przypadku przyjęcia minimalnej użyteczności SVR na podstawie badania Wright 2006 [62], zarówno z uwzględnieniem, [REDACTED] terapia trójlekowa staje się terapią nieopłacalną (scenariusz 4c) względem terapii dwulekowej. W przypadku przyjęcia początkowego wieku kohorty wynoszącego 55 lat (scenariusz 6c) jedynie [REDACTED] terapia trójlekowa staje się terapią nieopłacalną względem terapii dwulekowej.

Pozostałe wyniki dla porównania BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV nie ulegają zmianie jakościowej w testowanych scenariuszach – stosowanie terapii trójlekowej w takim schemacie w populacji TE pacjentów nie odpowiadających na leczenie z zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera jest opłacalne w warunkach polskich.



Tabela 86.  
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwióknienia 0–1)

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy |               | 11,69 |                     | 13,04 | 64 694,60 zł                         |              |
| Scenariusz 1a         |               | 9,73  |                     | 10,69 | 90 615,86 zł                         |              |
| Scenariusz 1b         |               | 20,11 |                     | 23,55 | 16 151,05 zł                         |              |
| Scenariusz 1c         |               | 20,11 |                     | 23,55 | 25 366,93 zł                         |              |
| Scenariusz 2a         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 66 574,61 zł                         |              |
| Scenariusz 2b         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 62 814,59 zł                         |              |
| Scenariusz 2c         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 56 629,85 zł                         |              |
| Scenariusz 2d         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 63 283,33 zł                         |              |
| Scenariusz 2e         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 66 010,84 zł                         |              |
| Scenariusz 3a         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 70 592,04 zł                         |              |
| Scenariusz 3b         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 66 320,19 zł                         |              |
| Scenariusz 4a         |               | 12,50 |                     | 13,47 | 90 127,94 zł                         |              |
| Scenariusz 4b         |               | 12,31 |                     | 14,98 | 32 750,40 zł                         |              |
| Scenariusz 4c         |               | 11,35 |                     | 11,96 | 141 217,54 zł                        |              |
| Scenariusz 5a         |               | 11,29 |                     | 12,53 | 71 386,69 zł                         |              |
| Scenariusz 5b         |               | 12,35 |                     | 13,89 | 55 759,15 zł                         |              |
| Scenariusz 6a         |               | 12,36 |                     | 13,94 | 47 457,96 zł                         |              |
| Scenariusz 6b         |               | 11,16 |                     | 12,36 | 65 383,32 zł                         |              |
| Scenariusz 6c         |               | 9,57  |                     | 10,40 | 110 645,19 zł                        |              |
| Scenariusz 7a         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 70 121,01 zł                         |              |

| Scenariusz    | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 7b |               | 11,69 |                     | 13,04 | 69 217,33 zł                         |              |

Tabela 87.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwióknienia 0–1) –

| Scenariusz            | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|-----------------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|                       | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz podstawowy |               | 11,69 |                     | 13,04 | 70 343,49                            |              |
| Scenariusz 1a         |               | 9,73  |                     | 10,69 | 98 528,09                            |              |
| Scenariusz 1b         |               | 20,11 |                     | 23,55 | 18 418,02                            |              |
| Scenariusz 1c         |               | 20,11 |                     | 23,55 | 27 581,88                            |              |
| Scenariusz 2a         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 72 223,50                            |              |
| Scenariusz 2b         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 68 463,48                            |              |
| Scenariusz 2c         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 62 278,74                            |              |
| Scenariusz 2d         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 68 932,22                            |              |
| Scenariusz 2e         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 71 659,73                            |              |
| Scenariusz 3a         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 76 240,93                            |              |
| Scenariusz 3b         |               | 11,69 |                     | 13,04 | 71 969,08                            |              |
| Scenariusz 4a         |               | 12,50 |                     | 13,47 | 97 997,57                            |              |
| Scenariusz 4b         |               | 12,31 |                     | 14,98 | 35 610,04                            |              |
| Scenariusz 4c         |               | 11,35 |                     | 11,96 | 153 548,13                           |              |
| Scenariusz 5a         |               | 11,29 |                     | 12,53 | 77 553,52                            |              |
| Scenariusz 5b         |               | 12,35 |                     | 13,89 | 60 716,47                            |              |

| Scenariusz    | PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV |       | BOC + PegINFα + RBV vs PegINFα + RBV |              |
|---------------|---------------|-------|---------------------|-------|--------------------------------------|--------------|
|               | Koszty        | QALY  | Koszty              | QALY  | ICUR                                 | Cena progowa |
| Scenariusz 6a |               | 12,36 |                     | 13,94 | 58 879,99 zł                         |              |
| Scenariusz 6b |               | 11,16 |                     | 12,36 | 80 540,71 zł                         |              |
| Scenariusz 6c |               | 9,57  |                     | 10,40 | 119 828,13 zł                        |              |
| Scenariusz 7a |               | 11,69 |                     | 13,04 | 75 769,90 zł                         |              |
| Scenariusz 7b |               | 11,69 |                     | 13,04 | 74 866,22 zł                         |              |

## 10. PODSUMOWANIE

Analizę opłacalności boceprewiru w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce przeprowadzono dla subpopulacji: pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T ze stopniem marskości wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera, dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1, a także dodatkowo dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1.

### Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) ze zwłóknieniem wątroby w stopniu przynajmniej 2 w skali Scheuera

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii nieleczonego wcześniej pacjenta z przewlekłym WZW-C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 wynoszą [REDACTED]

[REDACTED] dla schematu BOC+ PegINF $\alpha$  +RBV. W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINF $\alpha$  +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami, odpowiednio dla kosztów BOC [REDACTED]

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINF $\alpha$  +RBV pacjent uzyskuje 10,49 QALY, czyli o 2,33 QALY więcej, niż w przypadku zastosowania PegINF $\alpha$  +RBV (8,16 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegINF $\alpha$  +RBV zamiast PegINF $\alpha$  +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokość [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio dla kosztów boceprewiru [REDACTED]. Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 100% [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że stosowanie BOC w schemacie trójlekowym w populacji docelowej jest opłacalne w porównaniu do schematu dwulekowego niezależnie od testowanych wartości kluczowych parametrów. W przypadku przyjęcia stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 0% terapia BOC jest terapią dominującą.

### Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta wcześniej leczonego (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera wynoszą [REDACTED] dla schematu BOC+ PegINF $\alpha$  +RBV. W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINF $\alpha$  +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami, [REDACTED]

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINF $\alpha$  +RBV pacjent uzyskuje 13,05 QALY, czyli o 1,25 QALY więcej, niż w przypadku zastosowania PegINF $\alpha$  +RBV (11,80 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegINF $\alpha$  +RBV zamiast PegINF $\alpha$  +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED]

Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 99,6% dla wariantu [REDACTED] oraz 98,8% [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że jedynym parametrem, którego zmiana wpływa na wyniki jakościowe analizy jest użyteczność dla stanu SVR. W przypadku przyjęcia wartości minimalnej parametru BOC stosowany w schemacie trójlekowym jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do schematu dwulekowego.

### Podsumowanie wyników dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) bez odpowiedzi wirusologicznej (null responders) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera

W dożywotnym horyzoncie czasowym koszty terapii pacjenta wcześniej leczonego (TE) bez odpowiedzi wirusologicznej ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera wynoszą [REDACTED]

[REDACTED] dla schematu BOC+ PegINF $\alpha$  +RBV. W porównaniu z leczeniem standardowym (PegINF $\alpha$  +RBV), dla którego koszty wyniosły [REDACTED] stosowanie terapii trójlekowej z BOC wiąże się z dodatkowymi wydatkami, odpowiednio dla kosztów BOC [REDACTED]

Jednocześnie, uzyskiwane wyniki zdrowotne różnią się pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. W przypadku terapii BOC + PegINF $\alpha$  +RBV pacjent uzyskuje 13,04 QALY, czyli o 1,35 QALY więcej, niż w przypadku zastosowania PegINF $\alpha$  +RBV (11,69 QALY).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu BOC+ PegIFN $\alpha$  +RBV zamiast PegIFN $\alpha$  +RBV wiąże się zatem z poniesieniem dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED]

Stosowanie ocenianych schematów terapeutycznych jest opłacalne w warunkach polskich. Oszacowane w PSA prawdopodobieństwo opłacalności terapii trójlekowej z BOC w porównaniu z leczeniem standardowym wynosi 97,6% [REDACTED] oraz 94,6% dla [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że jedynym parametrem, którego zmiana wpływa na wyniki jakościowe analizy jest użyteczność dla stanu SVR. W przypadku przyjęcia wartości minimalnej parametru BOC stosowany w schemacie trójlekowym jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do schematu dwulekowego.

### Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Dla subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego, która zakłada zmniejszenie udziału płatnika publicznego w kosztach leczenia spowoduje zmianę współczynników ICUR o co najwyżej 38%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] [REDACTED] (50% udziału płatnika publicznego w kosztach). Z kolei biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników ICUR waha się w granicach [REDACTED] odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w kosztach.

W przypadku subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych ze zwłóknieniem w stopniu 0 i 1 ograniczenie się do perspektywy płatnika publicznego, zakładającej zmniejszenie udziału płatnika publicznego w kosztach leczenia spowoduje zmianę współczynników ICUR o nie więcej niż 9%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] [REDACTED] (50% udziału płatnika publicznego w kosztach). Z kolei biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] zakres współczynników ICUR waha się w [REDACTED] odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w kosztach.

Jeśli analizę ograniczy się do perspektywy płatnika publicznego (zał. mniejszy udział płatnika publicznego w kosztach leczenia) w przypadku subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych bez odpowiedzi wirusologicznej, współczynniki ICUR ulegną zmianie o nie więcej niż 8%. Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] [REDACTED] (50% udziału płatnika publicznego w kosztach). Biorąc pod uwagę koszty BOC [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla kosztów ponoszonych w całości przez płatnika publicznego oraz z 50% udziałem w tychże kosztach.

## 11. WNIOSKI

Wyniki analizy wskazują, że terapia trójlekowa zawierająca boceprewir jest droższa niż terapia standardowa PegIFN $\alpha$  + RBV. Jednocześnie terapia trójlekowa z boceprewirem jest bardziej skuteczna pod względem zyskanych QALY. Dodatkowe efekty zdrowotne związane ze stosowaniem boceprewiru pozostają w korzystnym stosunku do dodatkowych kosztów wskazując na opłacalność terapii trójlekowej w warunkach polskich w populacji wcześniej nieleczonych (TN) z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T ze stopniem marskości wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera, dla pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1, jak również dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że wyniki nie są wrażliwe na zmiany kluczowych parametrów.



## 12. WALIDACJA

Niniejsza analiza jest dostosowaniem do warunków polskich modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Struktura modelu i metodyka obliczeń nie zostały poddane modyfikacjom przez autorów niniejszej analizy.

Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego autorów w trzech krokach:

- strukturę modelu i założenia skonsultowano z ekspertami klinicznymi;
- zdolności predykcyjne oceniono przez porównanie wyników modelu z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych (walidacja zewnętrzna); uwzględniono następujące parametry: występowanie marskości wątroby (wyrównanej i niewyrównanej), występowanie raka wątrobowokomórkowego oraz zgony z powodu chorób wątroby;
- oceniono zbieżność wyników generowanych przez model z wynikami opublikowanych analiz ekonomicznych (walidacja konwergencji); w tym celu przeprowadzono symulacje dla scenariuszy o zbliżonych założeniach jak w opublikowanych analizach – wyniki w postaci QALY w większości były zgodne.

Walidacja konwergencji polega na porównaniu modelu z innymi opublikowanymi modelami i analizami ekonomicznymi. Walidacja konwergencji została przeprowadzona przez autorów modelu, w ramach niniejszego opracowania porównano wyniki analizy przeprowadzonej w warunkach polskich z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność boceprewiru (Tabela 88).

Tabela 88.  
Walidacja konwergencji

| Analiza ekonomiczna                    | Populacja TN                     |  | Populacja TE          |                             |
|--|----------------------------------|--|-----------------------|-----------------------------|
|  | PegIFN $\alpha$ + RBV            | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV                  | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV |
| Blázquez-Perez 2013 <sup>b</sup> [155] | 13,80                            | 14,34<br>IL28B-guided: 13,80                 | bd                    | bd                          |
| Cortesi 2014 [156]                     | bd                               | F3-F4: 13,89<br>F2-F4: 14,46<br>F1-F4: 14,56 | bd                    | bd                          |
| Cure 2014 <sup>c</sup> [157]           | Ogólnie: 13,03<br>IL28B CT: 12,4 | Ogólnie: 13,68<br>IL28B CT: 13,64            | bd                    | bd                          |

| Analiza ekonomiczna                    | Populacja TN          |  | Populacja TE                             |   |
|--|-----------------------|--|--|---|
|  | PegIFN $\alpha$ + RBV | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV  | PegIFN $\alpha$ + RBV                    | BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV                 |
| Deuffic-Burban 2014 <sup>d</sup> [158] | bd                    | F0-F1 w momencie zdiagnozowania (49 lat), PRT <sup>d</sup> /PRB i stopień zwłóknienia co najmniej F2: 19,32;<br>F2 w momencie zdiagnozowania (54 lata), PRT/PRB: 17,22;<br>F3 w momencie zdiagnozowania (56 lat), PRT/PRB: 14,60 | bd                                       | bd  |
| Petta 2014 <sup>e</sup> [159]          | bd                    | IL28BCT/TT: 18,15 (RGT <sup>f</sup> :18,34)  | bd                                       | bd  |
| Camma 2012 <sup>g</sup> [160]          | 4,58                  | RGT: 6,70<br>IL28B-guided: 7,20<br>RVR <sup>h</sup> : 7,21   | bd                                       | bd  |
| Chan 2013 [161]                        | 8,69                  | 45%: 9,01<br>54%: 9,16   | bd                                       | bd  |
| Elbasha 2013 <sup>i</sup> [162]        | 12,59                 | 13,27  | 11,84                                    | 13,06                                       |
| Ferrante 2013 [163]                    | 14,55                 | RGT: 15,17<br>BOC/PR48 <sup>j</sup> : 15,20  | bd                                       | bd  |
| Chhatawal 2013 <sup>k</sup> [164]      | bd                    | bd   | 12,79                                    | RGT: 13,64<br>BOC/PR48 <sup>j</sup> : 13,80 |
| Liu 2012 <sup>l</sup> [165]            | 8,84                  | 9,51<br>IL28B-guided: 9,38   | bd                                       | bd  |
| Cure 2014 <sup>m</sup> [166]           | bd                    | bd   | 10,08 <sup>m</sup>                       | bd  |
| Odhambo 2013 <sup>n</sup> [167]        | 10,96                 | 11,55  | 10,35                                    | 11,48                                       |
| Wyniki niniejszej analizy <sup>a</sup> | 8,16                  | 10,49  | 11,80 <sup>n</sup><br>11,69 <sup>o</sup> | 13,05 <sup>n</sup><br>13,04 <sup>o</sup>    |

a) wyniki oparte na schematach leczenia z badań randomizowanych SPRINT-2 i RESPOND-2;

b) wyniki oparte na badaniu populacji z ADVANCE i SPRINT;

c) wyniki oparte na badaniu populacji z ADVANCE i SPRINT-2;

d) PRT – terapia trójlekowa z telaprevirem;

e) wyniki oparte na badaniu populacji SPRINT2, ADVANCE, NEUTRINO;

f) RGT – response guided therapy;

g) wyniki oparte na badaniu populacji z SPRINT2;

h) RVR – rapid virologic response (szybka odpowiedź wirusologiczna)

i) wyniki oparte na badaniu populacji z SPRINT-2, RESPOND-2 i PROVIDE

j) BOC/PR48 - RBV + PegIFN $\alpha$  przez pierwsze 4 tygodnie, później BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV przez 44 tygodnie

k) wyniki oparte na badaniu populacji z RESPOND-2 i PROVIDE

l) wyniki oparte na badaniu populacji z RESPOND-2 i REALZE

m) w tabeli przedstawiono wynik dla wszystkich badanych pacjentów. Dodatkowo raportowano QALY dla pacjentów z nawrotem (10,48 i 11,45), pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie (10,11 i 11,28) oraz pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (9,28 i bd) odpowiednio dla terapii PegIFN $\alpha$  + RBV oraz BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV

n) wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (TE) ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 w skali Scheuera

o) Wyniki dla populacji pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (TE) z włóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez PubMed). Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w aneksie (rozd. 18.1.6).

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele skonstruowane jako model Markowa, w których oceniano działanie boceprewiru. Raportowanym punktem końcowym w modelu musiało być QALY, w celu porównania z wynikami niniejszego modelu. Nie porównywano kosztów z uwagi na różnice w systemie opieki zdrowotnej i wycenie świadczeń.

Podobne wyniki uzyskano w analizach Chhatwal 2013 [164], Cure 2014 [166], Elbasha 2013 [162] oraz Odhiambo 2013 [167].

W analizach Chhatwal 2013 i Cure 2014 zaprezentowano wyniki dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, a dane dotyczące charakterystyk pacjentów zaczerpnięto z badań RESPOND-2, tak jak w niniejszym opracowaniu, oraz PROVIDE w przypadku badania Chatwal, i REALIZE w przypadku badania Cure 2014. Czerpanie danych z drugiego opracowania mogło wpłynąć na dane opisujące kohortę, w opisywanej analizie średni wiek wynosi 42 lata, natomiast w publikacji Chhatwal - 52. Taka zmiana może być powodem różnic pomiędzy wartościami QALY, które są niewielkie w przypadku oceny interwencji BOC + PegIFN $\alpha$  + RBV. Również wyniki publikacji Cure 2014 niewiele się różnią od tych z niniejszej analizy.

W analizach Elbasha 2013 oraz Odhiambo 2013 opisywano populacje pacjentów zarówno leczonych jak i wcześniej nieleczonych, a dane dotyczące ich charakterystyki zaczerpnięto z badań SPRINT-2 i RESPOND-2, oraz w przypadku analizy Elbasha 2013, dodatkowo z badania PROVIDE, co mogło spowodować różnice pomiędzy wynikami populacji pacjentów nieleczonych. W niniejszej analizie wykorzystano dane z badań SPRINT-2 i RESPOND-2, zatem wyniki są bardzo zbliżone.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie różniły się od wyników pozostałych odnalezionych modeli.

W publikacjach Ferrante 2013 [163] i Camma 2012 [160] zaprezentowano wyniki dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, na podstawie badania SPRINT-2. Zaistniałe różnice pomiędzy wynikami modelu z publikacji Camma 2012 oraz wynikami niniejszej analizy mogą mieć związek z ocenianiem różniących się interwencji oraz z niedopasowania populacji – w modelu Camma 2012 analizowano pacjentów ze stopniem zwłóknienia F2, podczas gdy do niniejszej analizy włączano chorych ze stopniem zwłóknienia F2-F4. Z kolei w publikacji Ferrante 2013 wykorzystano inny zestaw użyteczności stanów zdrowia niż w niniejszym opracowaniu.

W analizach Blazquez-Perez 2013 [155] oraz Cure 2014 [157] dane dotyczące charakterystyk populacji zaczerpnięto z badania SPRINT-2, oraz w odróżnieniu od omawianego modelu z badania ADVANCE, co może być jednym z powodów rozbieżności w prezentowanych wynikach. 3-miesięczny cykl Modelu Markowa w badaniu Blazquez-Perez 2013 mógł również wpłynąć na różnice pomiędzy rezultatami analiz.

W modelu Petta 2014 [159] dane dotyczące populacji zaczerpnięto z badań ADVANCE, SPRINT-2 oraz NEUTRINO. Różnice pomiędzy prezentowanymi rezultatami mogą wynikać z korzystania

z odmiennych źródeł użyteczności oraz niedopasowania populacji – w modelu Petta oprócz pacjentów z genotypem IL28BCT, brano również pod uwagę tych z genotypem IL28BTT.

W badaniach Cortesi 2014 [156], Deufic-Burban 2014 [158], Chan 2013 [161] oraz Liu 2012 [165] wyniki nieco różnią się od tych z niniejszej analizy. W badaniu Liu 2012 są niższe dla terapii trójlekowej, natomiast są wyższe dla obu ocenianych interwencji w trzech pozostałych badaniach. Powodem rozbieżności może być niedopasowanie populacji oraz korzystanie z odmiennych źródeł użyteczności.

## 13. OGRANICZENIA

1. Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników dwóch badań randomizowanych III fazy, nie przeprowadzono modelowania w oparciu o inne badania randomizowane zidentyfikowane w analizie efektywności klinicznej.
2. Ze względu na dostępność danych, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego wyznaczono zakładając pewien stopień współdziałania pacjenta w koszcie leczenia powikłań (zarówno leki jak i monitorowanie terapii w całości pokrywa płatnik publiczny). Testowano scenariusz od 10% do 50% współpłacenia.
3. Nie uwzględniono możliwości wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego po niepowodzeniu porównywanych interwencji. Biorąc pod uwagę skuteczność porównywanych opcji, nieuwzględnienie kolejnych linii przyczynia się najprawdopodobniej do przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora, co przekłada się na zmniejszone wartości współczynników ICUR.
4. Charakterystyki początkowe kohorty pacjentów ustalono w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych w populacji polskiej. Ze względu jednak na niewielką liczbę ośrodków, w których przeprowadzono publikowane analizy wśród chorych na wzw typu C istnieje możliwość częściowego dublowania się włączonych pacjentów. Opublikowane opisy badań uniemożliwiały zweryfikowanie tego parametru. Należy jednak pamiętać, że może on obniżyć wiarygodność oszacowań (niemniej charakterystyki w poszczególnych badaniach były zbliżone wobec czego niepewność jest niewielka).
5. Koszty związane ze stanami zdrowia uzyskano z polskich analiz opublikowanych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do oczekiwanej wartości bieżącej za pomocą wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia, jednak nie uwzględniono potencjalnego wpływu zmian systemowych jakie wystąpiły w ostatnich latach – m.in. wprowadzenia systemu Jednorodnych Grup Pacjentów. W analizach wrażliwości wykazano ponadto, że proporcjonalne zmiany w zakresie uwzględnionych kosztów nie zmieniają wnioskowania o opłacalności terapii trójlekowej z boceprewirem.
6. W analizie podstawowej założono, że pacjenci u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną nie ponoszą dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem ich stanu zdrowia. Założenie to nie wpływa na jakościowe wyniki analizy, co przetestowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości.
7. Populacja docelowa obejmuje m. in. pacjentów, którzy nie mieli odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV. Skuteczność terapii trójlekowej z BOC dla tej grupy pacjentów oceniono w badaniu jednoramiennym PROVIDE, jednak na jego podstawie nie można było przeprowadzić analizy ekonomicznej (brak grupy kontrolnej). Wobec tego w analizie przybliżono wyniki dla tej subpopulacji wykorzystując parametry dotyczące efektywności z badania RESPOND-2 dla pacjentów stosujących przez 4 tygodnie terapię dwulekową, a następnie przez 44 tygodnie terapię

trójlekową z BOC, co odpowiada schematowi zalecanemu u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.

## 14. DYSKUSJA

Efektywne leczenie pacjentów z przewlekłym WZW-C bez dekompensacji czynności wątroby jest istotne z perspektywy systemu ochrony zdrowia w szczególności ze względu na zakaźny charakter tego schorzenia i brak szczepionek. Analiza meldunków epidemiologicznych publikowanych corocznie przez Państwowy Zakład Higieny wskazuje, że na przestrzeni ostatnich lat współczynnik zapadalności na przewlekłe WZW-C w Polsce wykazywał tendencję wzrostową. [168] W obliczu tych danych należy zaznaczyć, że skuteczne leczenie pacjentów z przewlekłym WZW-C przyjmuje wymiar przeciwepidemiczny, zwłaszcza w kontekście często bezobjawowego przebiegu choroby oraz braku profilaktyki pierwotnej w postaci szczepionki.

Decyzja o finansowaniu dowolnego leku ze środków publicznych powinna jednak zostać podjęta nie tylko w oparciu o wartość terapeutyczną, ale także o jej stosunek do kosztów leczenia. Potencjalne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania BOC to przede wszystkim wyższa skuteczność terapii mierzona odsetkiem pacjentów z SVR oraz zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym. [13] Po stronie kosztów ujawniają się wydatki na leczenie przeciwwirusowe oraz koszty leczenia ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C, które rozwijają się u nieskutecznie leczonych chorych. Obecnie terapii boceprevirem w ramach programu lekowego dostępna jest jedynie dla części pacjentów, tj. pacjentów nieleczonych uprzednio z genotypem rs 12979860 IL 28 T/T oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia, ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej 2 w skali Scheuera. Przeprowadzona analiza odpowiada na pytanie czy dodatkowe koszty jakie należy ponieść z tytułu stosowania bocepreviru w leczeniu przeciwwirusowym w populacji poszerzonej, tj. obejmującej również pacjentów nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T ze stopniem zwłóknienia wątroby co najmniej 2 oraz pacjentów leczonych uprzednio ze stopniem zwłóknienia wątroby 0 i 1 są adekwatne do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

Spośród badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie wyników dwóch z nich, tj. badań III fazy SPRINT-2 oraz RESPOND-2. Badania te cechowały się dobrą wiarygodnością (4/5 w skali Jadad). Schematy leczenia stosowane w badaniach SPRINT-2 oraz RESPOND-2 są bliskie tym z charakterystyki produktu leczniczego. W związku z powyższymi argumentami wydaje się, że modelowanie opłacalności terapii trójlekowej z boceprevirem na podstawie tych dwóch badań nie ogranicza wiarygodności niniejszej analizy. Dane dotyczące efektywności terapii dla ocenianych subpopulacji wyodrębnione zostały na podstawie analiz post-hoc z wymienionych badań. Należy podkreślić, że wiarygodność takiej analizy jest niższa ze względu na zaburzenie randomizacji, jednakże świadczyć ona może o skuteczności terapii w danej subpopulacji.

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest kwestia wyceny kosztów stanów zdrowia, którą to uzyskano z analiz przeprowadzonych w 2003 i 2006 roku. Koszty zostały zaktualizowane do



wartości bieżących zgodnie z indeksami cen towarów i usług konsumpcyjnych, jednak mało prawdopodobne jest, aby inflacja była jedynym czynnikiem, który miał wpływ na koszty leczenia wybranych stanów zdrowia w kolejnych latach. Innymi przyczynami mogły być przykładowo pojawienie się nowych możliwości leczenia (program terapeutyczny leczenia HCC za pomocą sorafenibu) i – przede wszystkim – zmiana systemu rozliczania świadczeń szpitalnych w 2008 roku na system Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Ze względu na znaczną niepewność związaną z aspektem oceny opłacalności, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ założeń dotyczących kosztów na otrzymane rezultaty. Poczynione w rozważanych scenariuszach założenia nie zmieniały wnioskowania w analizie.

Wyniki analizy opłacalności świadczące o korzystnym stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych są pochodną wyników randomizowanych badań klinicznych. W badaniach dla boceprewiru odsetek uzyskiwanych odpowiedzi SVR w populacji docelowej analizy w ramionach stosujących terapię trójlekową w populacji docelowej wskazywał na skuteczność terapii zarówno u osób dotychczas nieleczonych (20%-46%), jak również u pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia opartego na interferonach (67%).

Zgodnie z treścią programu lekowego obejmującego boceprewir w poszerzonej populacji, terapia trójlekowa z BOC ma być finansowana dla pacjentów wcześniej leczonych, którzy: uprzednio byli leczeni nieskutecznie PegIFN $\alpha$ +RBV (przerwanie terapii po 12 tygodniach), nie mieli odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN $\alpha$ +RBV (stężenie HCV RNA nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne, z nawrotem zakażenia lub z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie. Skuteczność terapii trójlekowej z BOC dla pierwszych dwóch grup pacjentów oceniono w badaniu jednoramiennym PROVIDE, jednak na jego podstawie nie można było przeprowadzić analizy ekonomicznej (brak grupy kontrolnej). Wobec tego w analizie przybliżono wyniki dla tej subpopulacji wykorzystując parametry dotyczące efektywności z badania RESPOND-2 dla pacjentów stosujących przez 4 tygodnie terapię dwulekową, a następnie przez 44 tygodnie terapię trójlekową z BOC, co odpowiada schematowi zalecanemu u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie. Finansowanie BOC w ramach poszerzonego programu lekowego ma objąć ponadto pacjentów wcześniej nieleczonych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T. Skuteczność terapii w takiej subpopulacji określono w ramach anlizy post-hoc badań SPRINT-2 oraz RESPOND-2.

Przy opisanych powyżej korzyściach zdrowotnych wynikających ze stosowania BOC i ograniczeniach niniejszej analizy, uzyskane wyniki wskazują, że z perspektywy zyskanych QALY BOC jest lekiem opłacalnym w warunkach polskich w badanych subpopulacjach pacjentów – przyczynia się on do poprawy jakości życia pacjentów przy akceptowalnym koszcie uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego.

## 15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 89.

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

| Wymaganie   | Rozdział / Strona / Tabela  |
|---|---|
| <b>§ 2.</b>   |   |
| 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.                                      | Rozdz. 3 (str.39)   |
| <b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>   |   |
| 1. analizę podstawową   | Rozdz. 5.2 (str.84)<br>Rozdz. 6.2 (str.90)<br>Rozdz. 7.2 (str.96)<br>Rozdz. 8 (str.102) |
| 2. analizę wrażliwości  | Rozdz. 5.3 (str.85)<br>Rozdz. 6.3 (str.92)<br>Rozdz. 7.3 (str.98)<br>Rozdz. 9 (str.106) |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)   | Rozdz. 18.1.6 (str.155)   |
| <b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>  |   |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)   | Rozdz. 5 (str.84)<br>Rozdz. 6 (str.90)<br>Rozdz. 7 (str.96)                             |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią   | Rozdz. 5 (str.84)<br>Rozdz. 6 (str.90)<br>Rozdz. 7 (str.96)                             |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;        | -   |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;       | Rozdz. 5 (str.84)<br>Rozdz. 6 (str.90)<br>Rozdz. 7 (str.96)                             |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)   | Tabela 14<br>Tabela 16 - Tabela 46<br>Tabela 53   |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)  | Rozdz.4.1 (str.80)  |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)  | TAK   |
| <b>§ 5.3</b>  |   |
| 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 (...) | -   |
| <b>§ 5.4</b>  |   |

| Wymaganie   | Rozdział / Strona / Tabela   |
|---|--|
| 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.   | -  |
| <b>§ 5.5</b>  |  |
| <p>1. [REDAKTOWANE]</p> <p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>   | <p>Tabela 55<br/>Tabela 56<br/>Tabela 59<br/>Tabela 62<br/>Tabela 63<br/>Tabela 66<br/>Tabela 69<br/>Tabela 70<br/>Tabela 73<br/>Tabela 75<br/>Tabela 77<br/>Tabela 79<br/>Tabela 82<br/>Tabela 84<br/>Tabela 86</p>   |
| <p>2. [REDAKTOWANE]</p>   | <p>Tabela 57<br/>Tabela 58<br/>Tabela 60<br/>Tabela 64<br/>Tabela 65<br/>Tabela 67<br/>Tabela 71<br/>Tabela 72<br/>Tabela 74<br/>Tabela 76<br/>Tabela 78<br/>Tabela 80<br/>Tabela 83<br/>Tabela 85<br/>Tabela 87</p>   |
| <b>§ 5.6</b>  |  |
| <p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>   | <p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia -</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...) -</p> <p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. -</p> |
| <b>§ 5.7</b>  |  |
| <p>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.</p> | <p>Rozdz. 2.10 (str.37)</p>  |
| <b>§ 5.8</b>  |  |

| Wymaganie  | Rozdział / Strona / Tabela  |
|--|---|
| Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...). | Rozdz. 18.1.5 (str.152)   |
| <b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>  |   |
| 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań   | Tabela 81   |
| 2. uzasadnienie zakresów zmienności  | Tabela 81   |
| 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej   | Rozdz. 9.1 (str. 109)<br>Rozdz. 9.2 (str.113)<br>Rozdz. 9.3 (str.117) |
| <b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>  |   |
| 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych   | Rozdz. 8 (str.102)  |
| 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy  | Rozdz. 5 (str. 84)<br>Rozdz. 6 (str. 90)<br>Rozdz. 7 (str. 96)        |
| <b>§ 5.11</b>  |   |
| Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.  | Rozdz. 2.7 (str. 35)  |
| <b>§ 5.12</b>  |   |
| Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.  | Rozdz. 18.3 (str.161)<br>Rozdz. 18.1.6 (str. 155)                     |
| <b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>  |   |
| 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji,                | Rozdz. 16 (str.136)   |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.                    | Rozdz. 16 (str.136)   |

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Ferrante S, Elbasha E. A Markov Model of Disease Progression and Cost-Effectiveness for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1: Technical Report for Boceprewir Use in Poland. Health Economic Statistics Merck Research Laboratories Merck & Co., Inc.
2. ██████████ Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. HTA Consulting 2012.
3. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Krakow 2011.
4. Chen S, Morgan T. The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; (3):47–52.
5. Seef LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2002; (36):35–46.
6. WHO. Hepatitis C fact sheet No164. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> (15.9.2014).
7. Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. 2014.
8. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF\\_13\\_12B.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf).
9. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58:413–421.
10. WHO | Viral Cancers. [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html) (14.6.2011).
11. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
12. Wojciechowski P, Dziewońska M, Górka A, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie boceprewiru w lezeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2014.
13. ██████████ Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową w leczeniu przewlekłego WZW-C. HTA Consulting 2014.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis streszczenie 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002332/WC500109790.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf).
16. HCV - TO NIE WYROK: Nowa rzeczywistość! Telaprevir i Boceprewir refundowane!. <http://www.hcvtoniewyrok.com/2013/05/nowa-rzeczywistosc-telaprevir-i.html> (4.9.2014).
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/56/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/56/akt.pdf) (4.8.2014).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2a Pegasys 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf).
19. Obolończyk Ł, Siekierska-Hellman M, Sworczak K. Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dosw*. 2008; (62):309–321.
20. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (red). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Tom 1.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b PegIntron 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf).
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b ViraferonPeg 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000329/WC500051384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf).
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Copegus 2014. [http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/copegus\\_200.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf).



24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Mylan 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001185/WC500094137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Rebetol streszczenie 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000246/WC500048205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000246/WC500048205.pdf).
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin Teva streszczenie 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001018/WC500056548.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001018/WC500056548.pdf).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin Teva Pharma B.V. streszczenie 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001064/WC500056865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001064/WC500056865.pdf).
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin BioPartners streszczenie 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001184/WC500089669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001184/WC500089669.pdf).
29. AOTM. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA).  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
30. WGO. Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C.  
[http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO\\_Hepatitis%20C\\_Final%20Version.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf).
31. Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.  
<http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
32. DVA. Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health.  
<http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
33. WHO. Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1).
34. Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. [http://www.intermedis.pl/pliki/HCV\\_PGE\\_2014.pdf](http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf).
35. EASL. Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
36. SIGN. Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.
37. AOTM. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-2/2012 - Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1.  
[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/090/AWA/090\\_AWA\\_RK-4351-2\\_Victrelis\\_boceprewir\\_WZW-C\\_2012.10.31.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf).
38. AOTM. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK 4351-1/2012- Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1.  
[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/090/AWA/090\\_AWA\\_RK-4351-2\\_Victrelis\\_boceprewir\\_WZW-C\\_2012.10.31.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf).
39. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, i in. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1195–1206.
40. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.
41. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009).
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) (10.4.2012).
43. Vierling JM, Flamm S, Gordon S, i in. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease*; 4 listopad 2011; San Francisco, CA. .
44. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, i in. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; (61):765–770.

45. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007; 46 (Suppl 1):S217–S218.
46. Horban A, Wasilewski M, Berak H, i in. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; (60):563–569.
47. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004; XVII(94):353.
48. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.
49. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008; 48(4 (suppl)):878A.
50. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(12):434–440.
51. Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf).
52. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.12.2011).
53. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf).
54. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(3):344–355.
55. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, i in. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004; 40(5):823–830.
56. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
57. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425–432.
58. Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(11):923–930.
59. Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia w 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (25.8.2014).
60. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011; 60(7):992–7.
61. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (6.7.2011).
62. Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(21):1–113, iii.
63. Chong C. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(3):630–638.
64. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44(6):1598–1606.
65. 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):
66. Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(3):453–462.
67. Zarządzenie Na 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1\\_04012010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf).
68. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista>



komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2009-2011,27,1.html (14.8.2014).

69. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
70. Berak H, Kołakowska-Rzadzka A, Wasilewski M, i in. [Comparison of early virologic response among patients with chronic hepatitis C infected with genotype non 2/3 treated with pegylated interferon alfa-2B and ribavirin in dependence with hepatic fibrosis stages]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(4):673–676.
71. Berak H, Kołakowska-Rzadzka A, Wasilewski M, i in. Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczności i bezpieczeństwo leczenia interferonem pegylowanym alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. *Zakażenia wirusowe*. 2006; (2/2006):
72. Hryniewicz HJ, Cianciara J, Stańczak W, i in. [Selected diagnostic and clinical aspects of chronic viral hepatitis type C]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 1996; 95(4):342–348.
73. Laskus I, Rosińska M. [Hepatitis C in Poland in 2007]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(2):251–254.
74. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(4):501–504.
75. Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. <http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num3/37-3n05.htm> (28.9.2012).
76. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, i in. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 135(3):821–829.
77. George SL, Bacon BR, Brunt EM, i in. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(3):729–738.
78. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, i in. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34(4 Pt 1):809–816.
79. Hepatitis C (genotype 1) - boceprevir: ERG response to queries raised at pre-meeting teleconference. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58373/58373.pdf> (13.3.2012).
80. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, i in. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(5):1147–1158.
81. Fattovich G, Giustina G, Degos F, i in. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112(2):463–472.
82. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(4):1311–1316.
83. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, i in. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998; 27(5):1435–1440.
84. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, i in. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(7):1276–1283.
85. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, i in. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004; 53(5):744–749.
86. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, i in. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000; 47(1):131–136.
87. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, i in. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(11):2886–2895.
88. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, i in. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut*. 2001; 48(6):843–848.
89. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, i in. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1996; 24(2):141–147.
90. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, i in. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *Journal of Hepatology*. 1999; 30(4):653–659.
91. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, i in. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43(6):1303–1310.
92. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, i in. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(2):105–114.
93. Poltransplant. Biuletyn informacyjny nr 1(21), marzec 2013. [http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn\\_2013.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf) (25.8.2014).
94. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, i in. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):855–865.

95. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, i in. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; 10(4 Pt 2):1003-1019.
96. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, i in. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010; 138(2):513-21, 521.
97. Asthana S, Toso C, Meeberg G, i in. The impact of sirolimus on hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*. 2011; 25(1):28-34.
98. Smallwood GA, Devine R, Fasola C, i in. Does interferon use prior to liver transplant influence hepatitis C outcomes following transplantation?. *Transplantation*. 2008; 86(12):1795-1798.
99. Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, i in. Hepatocarcinogenesis following HCV RNA eradication by interferon in chronic hepatitis patients. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2008; 47(19):1637-1643.
100. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, i in. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008; 149(6):399-403.
101. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, i in. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2010; 52(5):652-657.
102. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, i in. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2001; 34(5):748-755.
103. Trapero-Marugán M, Mendoza J, Chaparro M, i in. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011; 17(4):493-498.
104. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, i in. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *Journal of Hepatology*. 2007; 46(2):206-212.
105. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, i in. Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2010; 34(4-5):288-296.
106. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, i in. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *Journal of Surgical Oncology*. 2008; 98(7):505-509.
107. Poltransplant - archiwum biuletynów. <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (12.7.2011).
108. Poltransplant. Biuletyn informacyjny nr 1(19), marzec 2011. [http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn\\_2011\\_s.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn_2011_s.pdf) (3.6.2011).
109. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
110. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW C w Polsce. HTA Consulting 2014.
111. Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6066> (4.8.2014).
112. Zarządzenie Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6210> (4.8.2014).
113. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (4.7.2011).
114. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2011).
115. Siebert U, Sroczyński G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005; 21(1):55-65.
116. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, i in. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(2):228-237.
117. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 38(6-7):497-505.

118. Shepherd J, Brodin H, Cave C, i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(39):iii–iv, 1–125.
119. Gerkens S, Nechelpuut M, Annemans L, i in. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(8):523–536.
120. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, i in. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6):813–824.
121. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, i in. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009; 25(2):171–180.
122. Gheorghe L, Baculea S. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2010; 57(101):939–944.
123. Główny Urząd Statystyczny - Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/> (4.8.2014).
124. Zarządzenie Nr 69/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4638> (4.8.2014).
125. Zarządzenie Nr 88/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4697> (4.8.2014).
126. Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, i in. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(3):643–651.
127. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582–592.
128. Embase. Biomedical Answers. <http://www.embase.com/> (1.7.2011).
129. CINAHL Databases. <http://www.ebscohost.com/cinahl/> (1.7.2011).
130. The Cochrane Library. <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2011).
131. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, i in. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(2):579–583.
132. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*. 2001;
133. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, i in. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(21):2377–2382.
134. Patil R, Cotler SJ, Banaad-Omiotek G, i in. Physicians' preference values for hepatitis C health states and antiviral therapy: a survey. *BMC Gastroenterology*. 2001; 1:6.
135. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, i in. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1998; 280(24):2088–2093.
136. 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.
137. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, i in. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 23(11):1629–1635.
138. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2011).
139. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annual Review of Public Health*. 2000; 21:587–611.
140. Weyler E-J, Gandjour A. Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Services Research*. 2011;
141. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count?. *Health Economics*. 2000; 9(2):109–126.
142. Guide to the methods of technology appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemethodsoftotechnologyappraisal.jsp> (14.7.2011).
143. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, i in. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(7):878–887.



144. García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, i in. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Archives of Medical Research*. 2006; 37(5):663–673.
145. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, i in. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients?. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009; 29(3):449–458.
146. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, i in. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;
147. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, i in. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004; 28(3):125–136.
148. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, i in. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):866–874.
149. Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *The Medical Journal of Australia*. 1999; 171(4):189–193.
150. Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, i in. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13(5):483–488.
151. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, i in. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 30(5):1318–1324.
152. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, i in. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002; 8(3):263–270.
153. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (28.3.2012).
154. 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.
155. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. *PharmacoEconomics*. 2013; 31(10):919–931.
156. Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, i in. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;
157. Cure S, Bianic F, Gavart S, i in. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in previously untreated chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Journal of Medical Economics*. 2014; 17(1):65–76.
158. Deuffic-Burban S, Schwarzinger M, Obach D, i in. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naïve patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *Journal of Hepatology*. 2014; 61(1):7–14.
159. Petta S, Cabibbo G, Enea M, i in. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 59(5):1692–1705.
160. Cammà C, Petta S, Cabibbo G, i in. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013; 59(4):658–666.
161. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, i in. Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection in the veterans health administration. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2013; 11(11):1503–1510.
162. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, i in. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2013; 11(1):65–78.
163. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, i in. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC infectious diseases*. 2013; 13:190.
164. Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, i in. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013; 16(6):973–986.
165. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, i in. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 156(4):279–290.
166. Cure S, Bianic F, Gavart S, i in. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Journal of Medical Economics*. 2014; 17(1):77–87.

167. Odhiambo R, Chhatwal J, Ferrante SA, i in. Economic Evaluation of Boceprevir for the Treatment of Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection in Hungary. *JHEOR*. 2013; 1(1):62–82.
168. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. Narodowy Instytut Zdrowia - Państwowy Zakład Higieny. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#01](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#01) (25.10.2011).
169. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2011).
170. Muszyńska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakażenia HCV - narastający problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna*. 5:55–58.
171. Jabłońska J, Ząbek J, Madaliński K. Pozawątrobowe objawy zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. *Reumatologia*. 2009; 47(6):364–367.
172. Łukawska M, Oszczapowicz I. Perspektywy terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C z użyciem nowych inhibitorów HCV. *Farmacja Polska*. 2009; 65(12):
173. Łoś-Rycharska E, Szaflarska-Popławska A, Gronkowska A, i in. Relation between genotype of hepatitis C virus with the course of hepatitis in children and teenagers and treatment efficacy. *Pediatr. Pol.* 2009; 5(84):402–411.
174. Świderek K, Śliwczyńska-Rodziewicz D, Barylski M. Prevalence of hepatitis in district of Zgierz in years 2001-2007. *Clin. Exp. Med. Lett.* 2008; 49(4):235–239.
175. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):163–169.
176. Nakonieczna J, Bałkowiec-Iskra E, Zaremba M. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby. *Przewodnik Lekarza*. 2007; (10):68–72.
177. Schmitz V, Kiessling A, Bahra M, i in. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Annals of Transplantation: Quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2007; 12(3):22–27.
178. Tyczyno M. Genotypy HCV wśród pacjentów diagnozowanych w Bydgoszczy. *Medical Science Review Hepatologia*. 2007; (7):77–79.
179. Dzierżanowska-Fangraf K. Nowe spojrzenie na patogenezę zakażeń HBV i HCV. *Stand. Med.* 2006; 3(2):200–203.
180. Ołdakowska J, Pawłowska J, Pączek L. Zakażenie wirusem typu C (HCV) po przeszczepieniu wątroby. *Med Sci Rev Hepatol*. 2005; (5):101–105.
181. Simon K, Pazgan-Simon M. Zasady postępowania i leczenia pacjentów zakazonych HCV po przeszczepieniu wątroby. *Pol Arch Med Wewn.* 2005; 114(6):1267–1271.
182. Woźniakowska-Gęsicka T. Epidemiologia, patogenezę i klinika przewlekłego zapalenia wątroby typu C. *Klin. Pediatr.* 2004; 12(5):571–573.
183. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza częstości występowania genotypów wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w różnych regionach kraju- badanie wielośrodkowe. *Hepatologia Polska*. 2000; (7):53–55.
184. Brojer E, Grabarczyk P, Kopacz A, i in. [HCV genotypes in Polish blood donors in period 1995-2007]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62(1):163–169.
185. Czarkowski MP, Kuszewski K. [Hepatitis C in Poland in 2003]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59(2):303–308.
186. Juszczak J. [Fifteen years of investigations on hepatitis C virus in Poland]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59(2):373–384.
187. Juszczak J. [Optimization of the method of treatment of chronic viral hepatitis C with pegylated interferon-alfa and ribavirin]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(2):237–246.
188. Kozielowicz D, Halota W, Dybowska D. [Efficacy of triple therapy in patients with chronic hepatitis C not treated and patients previously treated ineffectively]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(1):49–54.
189. Pawłowska M, Halota W. [Chronic hepatitis C--patients „difficult to treat”]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(1):109–113.
190. Pawłowska M. [Attempts to treat chronic hepatitis C with HCV protease inhibitor]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2011; 65(1):35–38.
191. Simon K, Szymczak A. [Assessment and monitoring of patients with chronic hepatitis C on antiviral therapy--state of the art in 2003]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2004; 112(1):891–898.
192. Skarpetowski AC, Pawłowska J, Madaliński K. [Chronic hepatitis C and interferon alpha treatment]. *Pediatrics Polska*. 1995; 70(5):413–425.
193. Rosińska M, Parda N, Stepień M. Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67(2):247–251, 353–356.
194. Robinson JL, Doucette K. The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(2):258–270.

195. Apica BS, Ocamá P, Seremba E, i in. Decompensated cirrhosis-related admissions in a large urban hospital in Uganda: prevalence, clinical and laboratory features and implications for planning patient management. *African Health Sciences*. 2013; 13(4):927–932.
196. Cousien A, Obach D, Deuffic-Burban S, i in. Is expert opinion reliable when estimating transition probabilities? The case of HCV-related cirrhosis in Egypt. *BMC medical research methodology*. 2014; 14:39.
197. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, i in. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 39(10):1180–1193.
198. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, i in. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *Journal of hepatology*. 2013; 58(3):434–444.
199. Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, i in. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012; 19(2):e184–193.
200. Koh C, Heller T, Haynes-Williams V, i in. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 37(9):887–894.
201. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2012; 26(4):401–412.
202. Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, i in. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS (London, England)*. 2013; 27(16):2541–2549.
203. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, i in. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 55(5):1344–1355.
204. Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, i in. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 56(11):1646–1653.
205. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, i in. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 28(5):243–250.
206. Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, i in. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 160(6):369–379.
207. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsi C, i in. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World Journal of Hepatology*. 2014; 6(7):504–512.
208. Sharma SA, Feld JJ. Acute hepatitis C: management in the rapidly evolving world of HCV. *Current Gastroenterology Reports*. 2014; 16(2):371.
209. Zalesak M, Francis K, Gedeon A, i in. Current and Future Disease Progression of the Chronic HCV Population in the United States. *PLoS ONE*. 2013; 8(5):e63959.
210. Zavaglia C, Silini E, Mangia A, i in. Prognostic factors of hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-acquired HCV infection. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(7):e308–316.
211. Adam R, Karam V, Delvart V, i in. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012; 57(3):675–688.
212. Chang C-H, Lin J-W, Wu L-C, i in. National antiviral treatment program and the incidence of hepatocellular carcinoma and associated mortality in Taiwan: a preliminary report. *Medical Care*. 2013; 51(10):908–913.
213. Lee C-H, Hsieh S-Y, Lin J-L, i in. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic kidney disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013; 19(16):2466–2472.
214. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, i in. Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry-based study. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013; 72:20282.
215. Mennini FS, Marcellusi A, Andreoni M, i in. Health policy model: long-term predictive results associated with the management of hepatitis C virus-induced diseases in Italy. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2014; 6:303–310.
216. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, i in. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(3):530–537.
217. Cammà C, Petta S, Enea M, i in. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 56(3):850–860.
218. Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, i in. Budget impact analysis of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 infection. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2012; 4:349–359.





## 17. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabela 1.  | Schemat PICO analizy ekonomicznej .....   | 14 |
| Tabela 2.  | Źródła danych – charakterystyka populacji docelowej.....  | 30 |
| Tabela 3.  | Schematy leczenia boceprewirem zgodne z ChPL BOC i programem lekowym.....                             | 31 |
| Tabela 4.  | Dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2b wg ChPL .....   | 33 |
| Tabela 5.  | Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych .....   | 36 |
| Tabela 6.  | Podsumowanie źródeł danych kosztowych .....   | 36 |
| Tabela 7.  | Odsetek mężczyzn z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej .....                                       | 40 |
| Tabela 8.  | Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – rozkład płci.....                          | 40 |
| Tabela 9.  | Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej .....                                  | 41 |
| Tabela 10. | Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – średni wiek.....                           | 41 |
| Tabela 11. | Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej .....                           | 42 |
| Tabela 12. | Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich.....                      | 43 |
| Tabela 13. | Charakterystyki początkowe pacjentów przyjęte w analizie – stopień włóknienia wątroby .....           | 43 |
| Tabela 14. | Charakterystyka początkowa pacjentów.....   | 44 |
| Tabela 15. | Porównanie schematów terapii trójlekowej z BOC pomiędzy badaniami randomizowanymi i ChPL .....        | 48 |
| Tabela 16. | Wyniki analizy post-hoc.....  | 49 |
| Tabela 17. | Efektywność i profil bezpieczeństwa schematów terapeutycznych z badania RESPOND-2 .....               | 50 |
| Tabela 18. | Prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008) .....                                   | 52 |
| Tabela 19. | Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby .....                                  | 53 |
| Tabela 20. | Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z CC .....   | 53 |
| Tabela 21. | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC .....                                      | 54 |
| Tabela 22. | Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu .....                              | 54 |
| Tabela 23. | Odsetek pacjentów z DC i/lub HCC, u których przeprowadzono przeszczep wątroby .....                   | 55 |
| Tabela 24. | Prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepu przyjęte w analizie .....                                   | 56 |
| Tabela 25. | Iloraz szans wystąpienia HCC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR .....                     | 57 |
| Tabela 26. | Iloraz szans wystąpienia DC u pacjentów z SVRCC względem pacjentów bez SVR.....                       | 57 |
| Tabela 27. | Prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z CC i SVR.....                                      | 57 |
| Tabela 28. | Śmiertelność z powodu DC w pierwszym i kolejnych latach od pojawienia się objawów .....               | 59 |
| Tabela 29. | Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC.....   | 59 |
| Tabela 30. | Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR .....   | 60 |
| Tabela 31. | Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR.....                               | 60 |
| Tabela 32. | Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby .....         | 61 |
| Tabela 33. | Wyniki przeszczepienia wątroby pobranej od dawców żywych. ....  | 61 |
| Tabela 34. | Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby .....   | 62 |
| Tabela 35. | Koszty BOC uwzględnione w analizie ekonomicznej .....   | 62 |
| Tabela 36. | Ceny PegIFN $\alpha$ .....  | 63 |
| Tabela 37. | Ceny RBV.....   | 63 |
| Tabela 38. | Koszty terapii PegIFN $\alpha$ i RBV.....   | 64 |
| Tabela 39. | Koszty terapii PegIFN $\alpha$ i RBV (analiza wrażliwości).....                                       | 64 |
| Tabela 40. | Koszty monitorowania .....  | 65 |
| Tabela 41. | Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań – dane oryginalne..... | 66 |

|            |  |     |
|------------|--|-----|
| Tabela 42. | Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań – dane zaktualizowane do cen z 2014 roku .....                                | 66  |
| Tabela 43. | Oszacowanie kosztów stanów F1–F3 uwzględnionych w analizie .....   | 68  |
| Tabela 44. | Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej.....  | 68  |
| Tabela 45. | Wartości kosztów stanów zdrowia przyjęte w jednokierunkowych analizach wrażliwości .....   | 69  |
| Tabela 46. | Koszty leczenia anemii z wykorzystaniem EPO .....  | 70  |
| Tabela 47. | Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C.....   | 72  |
| Tabela 48. | Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów .....   | 73  |
| Tabela 49. | Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów .....   | 74  |
| Tabela 50. | Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006 .....   | 75  |
| Tabela 51. | Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003 .....  | 77  |
| Tabela 52. | Użyteczność związana z leczeniem przeciwwirusowym.....   | 78  |
| Tabela 53. | Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.....   | 79  |
| Tabela 54. | Wyniki kliniczne – populacja TN .....  | 84  |
| Tabela 55. | Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TN .....   | 84  |
| Tabela 56. | Współczynniki ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TN .....  | 85  |
| Tabela 57. | Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TN .....   | 85  |
| Tabela 58. | Współczynnik ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TN.....  | 85  |
| Tabela 59. | Wyniki PSA [REDACTED] – populacja TN .....   | 86  |
| Tabela 60. | Wyniki PSA [REDACTED] populacja TN .....   | 88  |
| Tabela 61. | Wyniki kliniczne – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....   | 90  |
| Tabela 62. | Wyniki [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....  | 90  |
| Tabela 63. | Współczynniki ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera .....                                  | 91  |
| Tabela 64. | Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....  | 91  |
| Tabela 65. | Współczynniki ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera .....                                  | 91  |
| Tabela 66. | Wyniki PSA [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....  | 92  |
| Tabela 67. | Wyniki PSA [REDACTED] – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera .....   | 94  |
| Tabela 68. | Wyniki kliniczne – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej z włóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera.....                               | 96  |
| Tabela 69. | Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera.....                | 96  |
| Tabela 70. | Współczynniki ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera..... | 97  |
| Tabela 71. | Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera.....                | 97  |
| Tabela 72. | Współczynniki ICUR i cena progowa [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. W skali Scheuera..... | 97  |
| Tabela 73. | Wyniki PSA [REDACTED] populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera .....                         | 99  |
| Tabela 74. | Wyniki PSA [REDACTED] – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera .....                       | 100 |
| Tabela 75. | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – $\bar{z}$ [REDACTED] .....  | 103 |
| Tabela 76. | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – [REDACTED] .....  | 103 |
| Tabela 77. | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – $\bar{z}$ [REDACTED] .....  | 104 |
| Tabela 78. | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED] .....  | 104 |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| Tabela 79.  | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]              | 105 |
| Tabela 80.  | Wyniki z perspektywy płatnika publicznego – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]              | 105 |
| Tabela 81.  | Wartości parametrów w jednokierunkowych analizach wrażliwości   | 107 |
| Tabela 82.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – [REDACTED]   | 110 |
| Tabela 83.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TN (stopień zwłóknienia 2–4) – [REDACTED]   | 111 |
| Tabela 84.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]   | 114 |
| Tabela 85.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]   | 115 |
| Tabela 86.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]            | 118 |
| Tabela 87.  | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – populacja TE pacjentów bez odpowiedzi wirusologicznej (stopień zwłóknienia 0–1) – [REDACTED]            | 119 |
| Tabela 88.  | Walidacja konwergencji  | 125 |
| Tabela 89.  | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku           | 133 |
| Tabela 91.  | Strategia wyszukiwania badań w języku polskim   | 150 |
| Tabela 92.  | Strategia wyszukiwania badań w języku polskim   | 150 |
| Tabela 93.  | Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie MEDLINE   | 151 |
| Tabela 94.  | Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE  | 152 |
| Tabela 95.  | Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE  | 152 |
| Tabela 96.  | Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących stanów zdrowia pacjentów  | 153 |
| Tabela 97.  | Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie MEDLINE   | 153 |
| Tabela 98.  | Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C Na podstawie strategii wyszukiwania przeglądu McLernon 2008 | 154 |
| Tabela 99.  | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych   | 155 |
| Tabela 100. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE   | 156 |
| Tabela 101. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD, CEAR i stronach internetowych NICE, ISPOR  | 156 |
| Tabela 102. | Spis parametrów uwzględnionych w modelu   | 158 |
| Tabela 103. | Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych  | 161 |

## Spis wykresów

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Wykres 1. | Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2013 roku  | 58 |
| Wykres 2. | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TN   | 86 |
| Wykres 3. | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV – populacja TN  | 87 |
| Wykres 4. | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TN   | 88 |
| Wykres 5. | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV – populacja TN  | 89 |
| Wykres 6. | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFNa + RBV vs PegIFNa + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1, w skali Scheuera | 92 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Wykres 7.  | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....  | 93  |
| Wykres 8.  | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....                                   | 94  |
| Wykres 9.  | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV – populacja TE ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0 i 1. w skali Scheuera.....  | 95  |
| Wykres 10. | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera..... | 98  |
| Wykres 11. | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera.....                | 99  |
| Wykres 12. | Wykres rozrzutu dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV w zakresie zyskanych QALY – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera..... | 100 |
| Wykres 13. | Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania BOC + PegIFN $\alpha$ + RBV vs PegIFN $\alpha$ + RBV – populacja TE bez odpowiedzi wirusologicznej ze zwłóknieniem wątroby w stopniu 0. lub 1. w skali Scheuera.....                | 101 |

## Spis rysunków

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Rysunek 1. | Uproszczony schemat struktury modelu.....   | 29  |
| Rysunek 2. | Schematy leczenia zastosowane w badaniu SPRINT–2.....   | 45  |
| Rysunek 3. | Schematy leczenia zastosowane w badaniu RESPOND–2.....  | 46  |
| Rysunek 4. | Schemat przypisania pacjentów do początkowej ścieżki w modelu.....  | 82  |
| Rysunek 5. | Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne).....    | 154 |
| Rysunek 6. | Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)..... | 155 |
| Rysunek 7. | Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM.....   | 157 |



## 18. ANEKS

### 18.1. Strategie wyszukiwania

#### 18.1.1. Badania w języku polskim

Poszukiwano badań opublikowanych w języku polskim w celu scharakteryzowania polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW-C, zidentyfikowania badań kosztowych, a także w celu odnalezienia innych danych specyficznych dla warunków polskich. Przeszukano bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej [169] z zastosowaniem zapytania przedstawionego w poniższej tabeli (Tabela 90). Spośród 197 abstraktów, 20 badań przeanalizowano w wersjach pełnotekstowych (Muszyńska 2010 [170], Łapiński 2009 [74], Jabłońska 2009 [171], Łukawska 2009 [172], Łoś-Rycharska 2009 [173], Świderek 2008 [174], Brojer 2008 [175], Nakonieczna 2007 [176], Adamek 2007 [44], Schmitz 2007 [177], Tyczno 2007 [178], Dzierżanowska-Fangrat [179], Horban 2006 [46], Berak 2006 [71], Ołdakowska-Jedynak 2005 [180], Simon 2005 [181], Juszczuk 2004 [47], Juszczuk 2005 [48], Woźniakowska-Gęsicka 2004 [182], Brojer 2000 [183]).

Tabela 90.  
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

| Lp.                               | Zapytanie / słowo kluczowe | Liczba wyników |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------|
| #1                                | Wirus C zapalenia wątroby  | 197            |
| Data przeszukania: 21 lutego 2012 |                            |                |

Z uwagi na brak dostępu do bazy w chwili obecnej, w ramach aktualizacji przeszukano dodatkowo Medline (przez Pubmed) zawężając wyszukiwanie do badań w języku polskim. Spośród 130 abstraktów przeanalizowano 12 badań w postaci pełnotekstowej (Berak 2006 [70], Brojer 2008 [184], Czarkowski 2005 [185], Hryniewicz 1996 [72], Juszczuk 2005 [186], Juszczuk 2005 [48], Juszczuk 2006 [187], Koziulewicz 2012 [188], Pawłowska 2006 [189], Pawłowska 2011 [190], Simon 2004 [191], Skarpetowski 1995 [192]).

Tabela 91.  
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

| Lp.                              | Zapytanie / słowo kluczowe        | Liczba wyników |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| #1                               | hepatitis c virus Filters: Polish | 130            |
| Data przeszukania: 31 lipca 2014 |                                   |                |

Odnaleziono również publikacje, w których opisano nowe zachorowania zarejestrowane rocznie w Polsce, z czego najnowsze opracowanie pochodziło z 2011 roku (Rosińska 2013 [193]).

### 18.1.2. Progresa choroby u pacjentów z CC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 92).

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 171 wyników, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 3 publikacje (Alazawi 2010 [54], Ng 2011 [58], Robinson 2012 [194]), które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 92.  
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie MEDLINE

| Zapytanie                               | Strategia wyszukiwania  | Liczba wyników |
|---|---|----------------|
| #1                                      | (HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C))               | 80 766         |
| #2                                      | ((Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis)      | 311 756        |
| #3                                      | (Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR) | 3 317 931      |
| #4                                      | review AND systematic   | 173 840        |
| #5                                      | #1 AND #2 AND #3 AND #4 Limits: English, Polish                         | 171            |
| <b>Data przeszukania: 31 lipca 2014</b> |   |                |

### 18.1.3. Progresa choroby u pacjentów z DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE. Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 93).

W rezultacie odnaleziono 478 publikacji, które poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. 24 publikacji zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej (Gramenzi 2001 [88], Toshikuni 2009 [84], Hu 1999 [82], Sangiovanni 2006 [91], Planas 2004 [55], Fattovich 2002 [87], Fattovich 1997 [81], Benvegna 2004 [85], Apica 2014 [195], Cousien 2014 [196], D'Amico 2014 [197], Gomez 2013 [198], Klibansky 2012 [199], Koh 2013 [200], Maasoumy 2012 [201], Macias 2013 [202], McGarry 2012 [203], Mira 2013 [204], Myers 2014 [205], Re 2014 [206], Samonakis 2014 [207], Sharma 2014 [208], Zalesak 2013 [209], Zavaglia 2014 [210]).



Tabela 93.  
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE

| Zapytanie                               | Strategia wyszukiwania   | Liczba wyników |
|---|--|----------------|
| #1                                      | HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C)                                | 80 766         |
| #2                                      | ((Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis                      | 311 756        |
| #3                                      | Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression      | 3 317 931      |
| #4                                      | ((ascites AND (pse OR encephalopathy) AND (varic* OR gastrointestinal)) OR decompens*) | 14 491         |
| #5                                      | #1 AND #2 AND #3 AND #4 Limits: English, Polish  | 478            |
| <b>Data przeszukania: 31 lipca 2014</b> |  |                |

#### 18.1.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych MEDLINE. Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 94). Ograniczono się do publikacji prezentujących wyniki rejestrów.

Odnaleziono 49 publikacji, które poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. 7 publikacje zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej (El Serag 2011 [60], Olivier 2010 [105], Borie 2008 [106], Adam 2012 [211], Chang 2013 [212], Lee 2013 [213], Makarova 2013 [214]).

Tabela 94.  
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie MEDLINE

| Zapytanie                               | Strategia wyszukiwania  | Liczba wyników |
|---|---|----------------|
| #1                                      | hcc OR (hepatocellular carcinoma) AND mortality AND registry AND (hcv OR "hepatitis c") | 49             |
| <b>Data przeszukania: 31 lipca 2014</b> |   |                |

#### 18.1.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C w sposób systematyczny przeszukano bazy danych MEDLINE (przez PubMed [63]) oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [138]). W pierwszym etapie przeszukania skoncentrowano się na odnalezieniu publikowanych przeglądów systematycznych badań oceniających jakość życia chorych na WZW-C. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 18 lipca 2014 r.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących stanów zdrowia pacjentów zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 95).

**Tabela 95.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących stanów zdrowia pacjentów**

| Lp. | Kryteria włączenia                                      | Kryteria wykluczenia  |
|-----|---|---|
| 1   | Przeglądy systematyczne oceniające jakość życia chorych | Publikacje systematyczne w których nie oceniano jakości życia chorych |
| 2   | Publ kacje dotyczące chorych z WZW-C                    | Publikacje nie dotyczące chorych z WZW-C                              |
| 3   | Publikacje uwzględniające stany zdrowia w modelu        |   |

Szczegółową strategię wyszukiwania publikacji zastosowaną w bazie MEDLINE przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 96).

**Tabela 96.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie MEDLINE**

| Lp. | Zapytanie / słowo kluczowe                                      | Liczba wyników |
|-----|---|----------------|
| #1  | HCV OR (hepatitis AND C AND virus) OR (hepatitis AND C)         | 80 553         |
| #2  | "quality of life" OR qol OR utility OR preference* OR utilities | 410 083        |
| #3  | #1 AND #2 AND review Limits: English, Polish                    | 313            |

**Data przeszukania: 18 lipca 2014**

Po przeszukaniu bazy i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 313 abstraktów do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 6 publikacji, z których w analizie finalnie uwzględniono 2 (Thein 2005 [126], McLernon 2008 [127]).

Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)

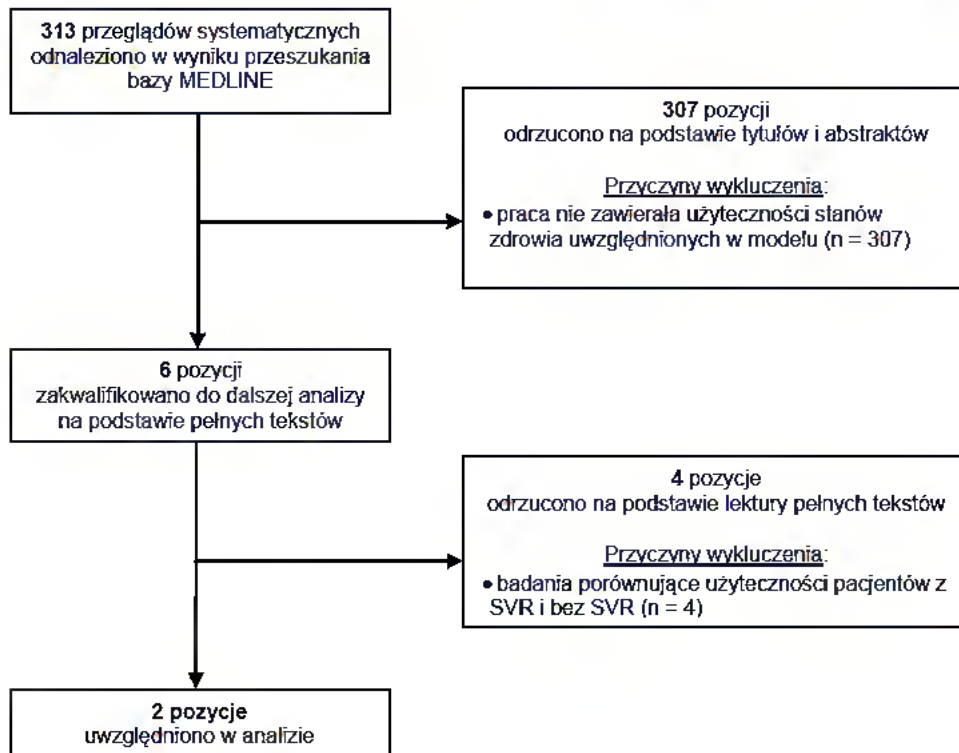
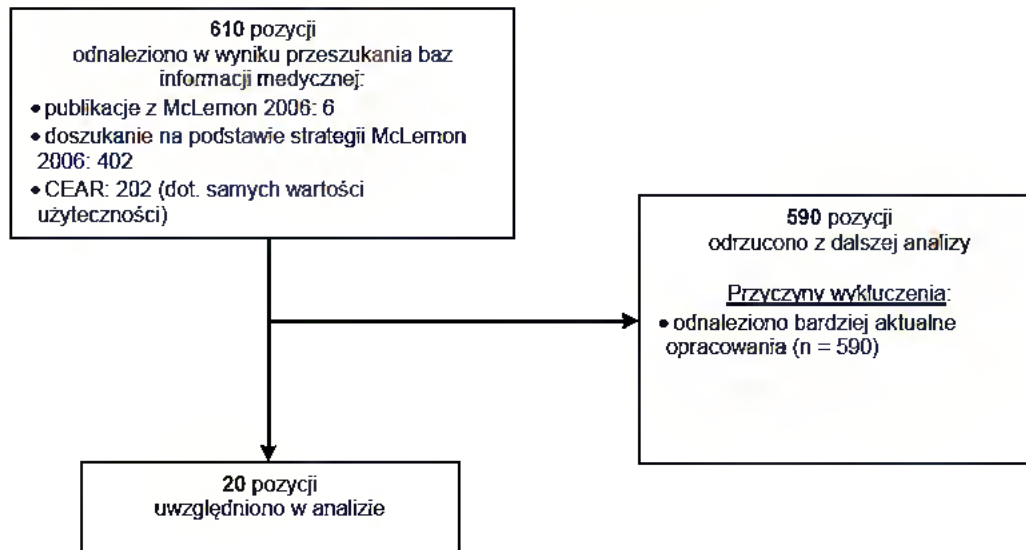


Tabela 97. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C Na podstawie strategii wyszukiwania przeglądu McLernon 2008

| Lp.                                     | Zapytanie / słowo kluczowe  | Liczba wyników |
|---|---|----------------|
| #1                                      | Quality of Life   | 225 625        |
| #2                                      | ((Liver Diseases OR Liver) OR hepatitis) OR cirrhosis                               | 1 187 430      |
| #3                                      | Utility OR cost effective   | 202 256        |
| #4                                      | (((((Euroqol) OR EQ-5D) OR EQ5D) OR SF-6D) OR SF6D) OR QWB) OR Health Utility Index | 7 165          |
| #5                                      | (#1 AND #2) AND #3  | 543            |
| #6                                      | Liver AND #4  | 120            |
| #7                                      | #5 OR #6  | 631            |
| #8                                      | Search (#5 OR #6) Filters: Publication date from 2006/01/01                         | 402            |
| <b>Data przeszukania: 28 lipca 2014</b> |   |                |

**Rysunek 6.**  
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)



### 18.1.6. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w kolejnych tabelach (Tabela 99, Tabela 100). Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów przedstawiono na kolejnym rysunku (Rysunek 7). Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 98).

**Tabela 98.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

| Lp. | Kryteria włączenia                              | Kryteria wykluczenia  |
|-----|---|---|
| 1   | Pełne teksty analiz ekonomicznych               | Publikacje nie będące analizami ekonomicznymi                   |
| 2   | Analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z WZW-C | Publikacje dostępne wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów |

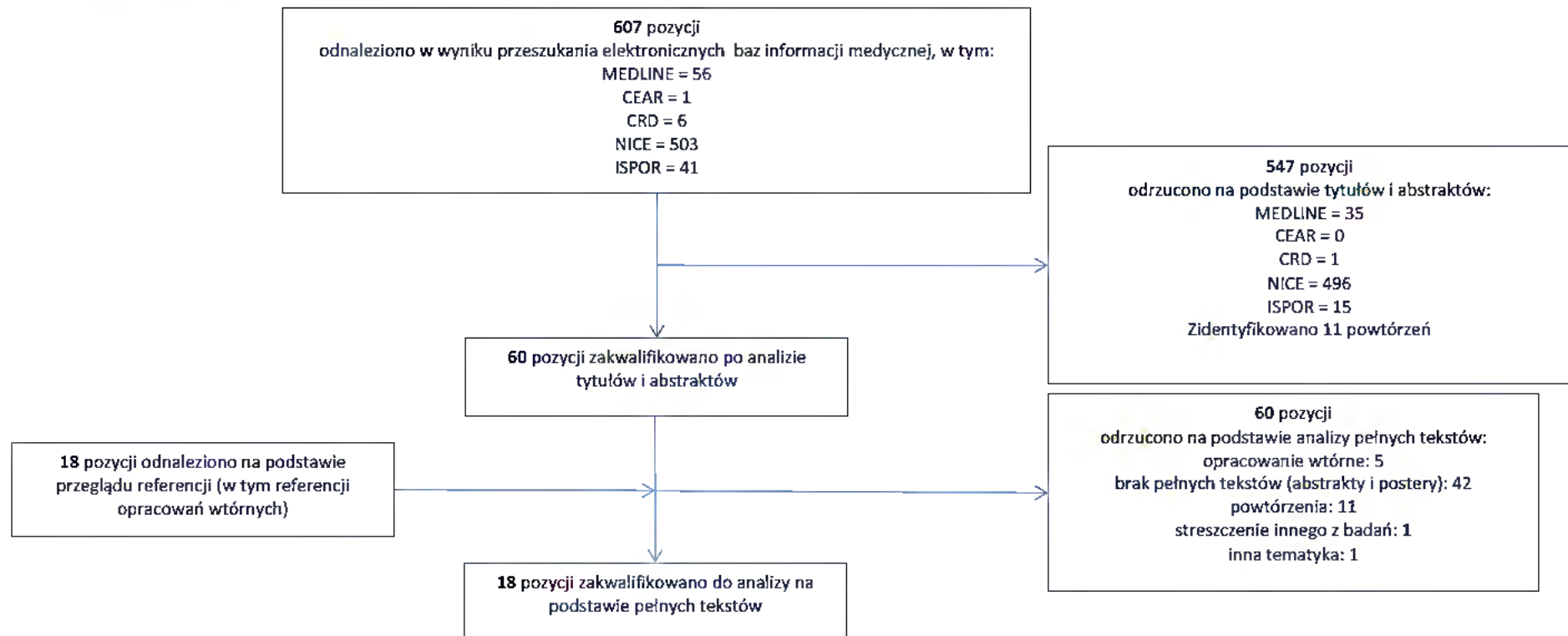
**Tabela 99.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE**

| Lp.                                     | Zapytanie / słowo kluczowe   | Liczba wyników |
|---|--|----------------|
| #1                                      | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimisation OR cost minimization OR cost-minimization cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis | 772            |
| #2                                      | markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"  | 156 470        |
| #3                                      | "hepatitis c" OR "Hepatitis C Virus Infection" OR "HCV Infection" OR "Hepatitis C Infection" OR "chronic HCV" OR (chronic AND HCV)   | 66 751         |
| #4                                      | boceprevir   | 671            |
| #5                                      | (#1 OR #2) AND #3 AND #4   | 56             |
| <b>Data przeszukania: 25 lipca 2014</b> |  |                |

**Tabela 100.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD, CEAR i stronach internetowych NICE, ISPOR**

| Lp.                                     | Zapytanie / słowo kluczowe | Liczba wyników                        |
|---|----------------------------|---------------------------------------|
| #1                                      | boceprevir                 | CEAR: 1; CRD: 6; NICE: 503, ISPOR: 41 |
| <b>Data przeszukania: 30 lipca 2014</b> |                            |                                       |

Rysunek 7.  
Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM





## 18.2. Spis parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 101.  
Spis parametrów uwzględnionych w modelu

| Parametr   | Wartość deterministyczna | SE    | Rozkład | P1      | P2       |
|--|--------------------------|-------|---------|---------|----------|
| <b>Prawdopodobieństwa progresji (roczne)</b>                         |                          |       |         |         |          |
| F0→F1  | 0,117                    | 0,007 | Beta    | 246,56  | 1860,79  |
| F1→F2  | 0,085                    | 0,005 | Beta    | 264,35  | 2845,65  |
| F2→F3  | 0,120                    | 0,006 | Beta    | 351,88  | 2580,45  |
| F3→CC  | 0,116                    | 0,006 | Beta    | 330,3   | 2517,11  |
| CC→DC  | 0,043                    | 0,006 | Beta    | 49,11   | 1092,98  |
| CC→HCC   | 0,034                    | 0,004 | Beta    | 69,76   | 1982,00  |
| SVR CC→DC  | 0,015                    | 0,014 | Beta    | 1,12    | 73,55    |
| SVR CC→HCC   | 0,011                    | 0,005 | Beta    | 4,78    | 429,77   |
| DC→HCC   | 0,068                    | 0,009 | Beta    | 53,14   | 728,33   |
| DC→LT  | 0,022                    | 0,004 | Beta    | 29,56   | 1314,08  |
| HCC→LT   | 0,022                    | 0,004 | Beta    | 29,56   | 1314,08  |
| <b>Śmiertelność związana z chorobą wątroby (DC, HCC, LT; roczna)</b> |                          |       |         |         |          |
| DC<br>(pierwszy rok)   | 0,182                    | 0,027 | Beta    | 36,99   | 166,25   |
| DC<br>(kolejne lata)   | 0,112                    | 0,014 | Beta    | 56,72   | 449,71   |
| HCC  | 0,421                    | -     | -       | -       | -        |
| LT<br>(pierwszy rok)   | 0,170                    | 0,003 | Beta    | 2665,05 | 13011,71 |
| LT<br>(kolejne lata)   | 0,090                    | 0,001 | Beta    | 7355,35 | 74461,67 |

| Parametr  | Wartość deterministyczna | SE       | Rozkład | P1  | P2      |
|---|--------------------------|----------|---------|-----|---------|
| <b>Koszty leczenia przeciwwirusowego (zł; tygodniowe)</b> |                          |          |         |     |         |
| PegIFN $\alpha$ + RBV                                     | 701,66                   | –        | –       | –   | –       |
| BOC   | █                        | –        | –       | –   | –       |
| EPO   | 0                        | –        | –       | –   | –       |
| Monitorowanie   | 69,00                    | –        | –       | –   | –       |
| <b>Koszty stanów zdrowia (zł; roczne)</b>                 |                          |          |         |     |         |
| F0, F1  | 262                      | 26,2     | Gamma   | 100 | 2,62    |
| F2  | 392                      | 39,2     | Gamma   | 100 | 3,92    |
| F3  | 393                      | 39,3     | Gamma   | 100 | 3,93    |
| CC  | 2535                     | 253,5    | Gamma   | 100 | 25,35   |
| DC<br>(pierwszy rok)                                      | 50 481                   | 5848,1   | Gamma   | 100 | 504,81  |
| DC<br>(kolejne lata)                                      | 33 701                   | 3370,1   | Gamma   | 100 | 337,01  |
| HCC<br>(pierwszy rok)                                     | 52 205                   | 5220,5   | Gamma   | 100 | 522,05  |
| HCC<br>(kolejne lata)                                     | 52 205                   | 5220,5   | Gamma   | 100 | 522,05  |
| LT<br>(pierwszy rok)                                      | 265 268                  | 26 526,8 | Gamma   | 100 | 2652,68 |
| LT<br>(kolejne lata)                                      | 44 387                   | 4438,7   | Gamma   | 100 | 443,87  |

| Parametr  | Wartość deterministyczna  | SE    | Rozkład | P1    | P2    |
|---|---|-------|---------|-------|-------|
| <b>Użyteczności stanów zdrowia</b>                  |   |       |         |       |       |
| Norma polska  | 0,93  | –     | –       | –     | –     |
| Leczenie p-wirusowe (mnożnik)                       | 0,9   | 0,031 | Beta    | 83,39 | 9,27  |
| Anemia (mnożnik)                                    | 0,79  | 0,125 | Beta    | 7,6   | 2,02  |
| F0, F1  | 0,77  | 0,077 | Beta    | 22,23 | 6,64  |
| F2, F3  | 0,66  | 0,066 | Beta    | 33,34 | 17,18 |
| CC  | 0,55  | 0,055 | Beta    | 44,45 | 36,37 |
| DC  | 0,45  | 0,045 | Beta    | 54,55 | 66,67 |
| HCC   | 0,45  | 0,045 | Beta    | 54,55 | 66,67 |
| LT  | 0,67  | 0,067 | Beta    | 32,33 | 15,92 |
| SVR   | 0,82  | 0,082 | Beta    | 17,18 | 3,77  |
| <b>Charakterystyka początkowa kohorty pacjentów</b> |   |       |         |       |       |
| Odsetek mężczyzn                                    | 0,62  | –     | –       | –     | –     |
| Wiek  | 42  | –     | –       | –     | –     |
| Rasa  | <i>Non-black</i>  | –     | –       | –     | –     |
| Stopień zwłóknienia wątroby                         | <b>Pacjenci niepoddani wcześniej terapii przeciwwirusowej</b><br>Stopień 0: 0,0%<br>Stopień 1: 0,0%;<br>Stopień 2: 63,7%;<br>Stopień 3: 26,4%;<br>Stopień 4: 9,9% | –     | –       | –     | –     |
|   | <b>Pacjenci leczeni wcześniej terapią przeciwwirusową:</b><br>Stopień 0: 19,0%<br>Stopień 1: 81,0%;<br>Stopień 2: 0,0%;<br>Stopień 3: 0,0%;<br>Stopień 4: 0,0%    | –     | –       | –     | –     |

| Parametr                | Wartość deterministyczna | SE | Rozkład | P1 | P2 |
|-------------------------|--------------------------|----|---------|----|----|
| <b>Stopy dyskontowe</b> |                          |    |         |    |    |
| Koszty                  | 5,0%                     | –  | –       | –  | –  |
| Efekty zdrowotne        | 3,5%                     | –  | –       | –  | –  |

\* W nawiasie podano

### 18.3. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przeszukując bazy MEDLINE, CEAR (*Cost-effectiveness Analysis Registry*), CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), ISPOR *Outcomes Research Digest* oraz NICE. Zastosowane strategie wyszukiwania oraz proces selekcji badań opisano w aneksie (rozdział 18.1.6). Zidentyfikowano 18 analiz ekonomicznych, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii z boceprevirem z kosztami i efektami technologii opcjonalnych (Tabela 102).

Tabela 102.  
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

| Publikacja rok                                      | Kraj                             | Rodzaj modelowania  | Perspektywa / Dyskontowanie         | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane                                  | Wyniki (QALY, ICER), inne  |   |                                  |   |                        |                                  |  |  |  |                                  |  |
|---|----------------------------------|---|-------------------------------------|------------------|---|---|--|---|----------------------------------|---|------------------------|----------------------------------|--|--|--|----------------------------------|--|
| Blazquez-Perez (2013) [155]                         | Hiszpania                        | Model Markova   | Narodowe go systemu zdrowia/ 3% -3% | Dożywotni        | Pacjenci z przewlekłym WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni. Populacja na podstawie prób klinicznych SPRINT i ADVANCE | BOC a bo TVR + Peg-INF alfa + RBV, Peg-INF alfa + RBV | <table border="0"> <tr> <td>Terapia trójlekowa vs. Terapia dwulekowa [(IL)-28B]</td> <td>Boceprevir ICER [€]: 18 079/QALY</td> <td rowspan="2">Dla bocepreviru i telapreviru były analizowane trzy opcje: terapia trójlekowa (IL)-28B terapia dwulekowa Terapia dwulekowa jako komparator.</td> </tr> <tr> <td>Terapia trójlekowa vs.</td> <td>Telaprevir ICER [€]: 25 914/QALY</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Boceprevir ICER [€]: 27 594/QALY</td> <td></td> </tr> </table> | Terapia trójlekowa vs. Terapia dwulekowa [(IL)-28B] | Boceprevir ICER [€]: 18 079/QALY | Dla bocepreviru i telapreviru były analizowane trzy opcje: terapia trójlekowa (IL)-28B terapia dwulekowa Terapia dwulekowa jako komparator. | Terapia trójlekowa vs. | Telaprevir ICER [€]: 25 914/QALY |  |  |  | Boceprevir ICER [€]: 27 594/QALY |  |
| Terapia trójlekowa vs. Terapia dwulekowa [(IL)-28B] | Boceprevir ICER [€]: 18 079/QALY | Dla bocepreviru i telapreviru były analizowane trzy opcje: terapia trójlekowa (IL)-28B terapia dwulekowa Terapia dwulekowa jako komparator. |                                     |                  |   |   |  |   |                                  |   |                        |                                  |  |  |  |                                  |  |
| Terapia trójlekowa vs.                              | Telaprevir ICER [€]: 25 914/QALY |   |                                     |                  |   |   |  |   |                                  |   |                        |                                  |  |  |  |                                  |  |
|   |                                  |   | Boceprevir ICER [€]: 27 594/QALY    |                  |   |   |  |   |                                  |   |                        |                                  |  |  |  |                                  |  |

| Publikacja rok       | Kraj        | Rodzaj modelowania   | Perspektywa / Dyskontowanie            | Horyzont czasowy                                      | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane  | Wyniki (QALY, ICER), inne   |
|----------------------|-------------|--|--|---|---|---|---|
|                      |             |  |  |   |   | <p>Terapia dwulekowa</p> <p>Telaprevir<br/>ICER [€]:<br/>33 751/QALY</p>  |   |
| Cortesi (2014) [156] | Włochy, USA | Model semi-Markowa   | Narodowe go systemu zdrowia/ 3% -3%    | Dożywotni i 5-letni (do analizy kosztów efektywności) | Pacjenci z przewlekłym WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni. Populacja kaukaska na podstawie trwającego badania VBMH <sup>1</sup> | <p>BOC albo TVR + Peg-INF alfa + RBV. (terapia uzależniona od typu IL28B, terapia trójlekowa bazująca na TVR i uzależniona od szybkiej odpowiedzi wirusologicznej, terapia trójlekowa bazująca na BOC)</p> <p>Leczenie pacjentów w stanach zwłóknienia F1-F4 i tych, którzy przeszli z F0 do F1</p> <p>Leczenie pacjentów tylko w stanach F2-F4 i tych, którzy przeszli z F0 i F1 do F2</p> <p>Leczenie pacjentów tylko w stanach F3-F4 i tych, którzy przeszli z F0, F1 i F2 do F3</p> | <p>Obliczono: koszty inkrementalne, QALY, ICER (€/LYG, €/QALY), LY i uzyskane LY. W 5-letnim horyzoncie czasowym obliczono koszty inkrementalne/ uniknięte ESLD-D<sup>2</sup>.</p> <p>Strategie F1-F4 i F2-F4 są bardziej efektywne niż F3-F4, ale droższe. W 5-letnim horyzoncie czasowym strategię F1-F4 i F2-F4 są niewiele bardziej efektywne, lecz strategia F3-F4 jest droższa.</p> |
| Cure (2014) [157]    | UK          | Model Markowa: kohorta (zwłóknienie w innej skali niż METAVIR: | Narodowe go systemu zdrowia/ 3,5%-3,5% | Dożywotni   | Pacjenci z przewlekłym WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni. Populacja na podstawie badań ADVANCE i SPRINT-                       | <p>TVR+Peg-INFalfa-2a+RBV, Peg-INF+RBV, BOC+PegINF</p> <p>TVR+Peg-INFalfa-2a+RBV vs. Peg-INF+RBV</p>  | ICER[€]:12 733/QALY gained  |

| Publikacja rok              | Kraj    | Rodzaj modelowania  | Perspektywa / Dyskontowanie | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej                             | Interwencje oceniane   | Wyniki (QALY, ICER), inne   |
|-----------------------------|---------|---|-----------------------------|------------------|--|--|---|
|                             |         | średni stopień zwłóknienia (F0-F1), umiarkowany stopień zwłóknienia (F2), wyrównany stopień zwłóknienia (F3-F4)). |                             |                  | 2.   | alfa 2b+RVB<br><br>TVR+Peg-INF alfa-2a+RBV vs. BOC+PegINF alfa 2b+RVB  | TVR+Peg-INF alfa-2a+RBV dominuje nad BOC+PegINF alfa 2b+RVB<br>Dodatkowa jednostka QALY: 0.2<br>Redukcja kosztów w dożywnym horyzoncie czasowym: 2758€  |
|                             |         |   |                             |                  |  | Nowe DAA bazujące na INF vs. Trójlekowa terapia bazująca na TVR/BOC  | Nowe DAA bazujące na INF są mniej efektywne €103 500/QUALY zyskanych<br><br>Nowe DAA bazujące na INF są bardziej efektywne €37 900/QUALY zyskanych  |
| Deuffic-Burban (2014) [158] | Francja | Model Markova   | Społeczna/ 3%-3%            | Dożywni          | Pacjenci z przewlekłym WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni. | Inne DAA bazujące na INF jako pierwsza linia leczenia vs. terapie niewymagające stosowania interferonów (przy założeniu, że niedługo wejdą na rynek) | Leczeni wszyscy pacjenci niezależnie od stopnia zwłóknienia<br><br>Terapie niewymagające stosowania interferonów są bardziej efektywne (z wyjątkiem pacjentów w stanie F4), ale nie kosztowo efektywne w porównaniu z nowymi DAA bazującymi na interferonach.<br>€321 300/QUALY zyskanych |



| Publikacja rok        | Kraj   | Rodzaj modelowania   | Perspektywa / Dyskontowanie  | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane   | Wyniki (QALY, ICER), inne  |
|-----------------------|--------|--|--|------------------|---|--|--|
| Mennini (2014) [215]  | Włochy | Model jak w badaniu Razavi (model Markova). Użyto danych z lat 1950-2012 | Narodowe go systemu zdrowia (tylko koszty bezpośrednie leczenia)/brak danych o dyskontowaniu | 2012-2030        | Dostosowanie populacji amerykańskiej do Włoskiej                                    | Peg-INF+RBV<br>BOC<br>TVR  | Wszyscy pacjenci są leczeni Peg-INF+RBV, 10% z genotypem 1 BOC lub TVR<br><br>Boceprevir (TT):<br>SVR: 70% (pacjenci nieleczeni) i 64,4% (pacjenci leczeni)<br>Telaprevir (TT):<br>SVR: 70% (pacjenci nieleczeni) i 67,4% (pacjenci leczeni)   |
| Younossi (2014) [216] | USA    | Model Markova  | Brak danych o perspektywie /3%-3%  |                  | Pacjenci zakażeni wirusem HCV genotypu 1, wcześniej nieleczeni, średni wiek: 50 lat | Terapia dla wszystkich pacjentów<br><br>Terapia dla pacjentów w określonym stopniu zaawansowania choroby (F2-F4) | <p>Peg-INF+RBV TVR lub BOC (TT)<br/>QALY: 17,201</p> <p>Leczenie doustne niewymagające stosowania interferonów<br/>QALY: 18,391</p> <p>Peg-INF+RBV TVR lub BOC (TT)<br/>QALY: 16,386</p> <p>Leczenie doustne niewymagające stosowania interferonów<br/>QALY: 17,529</p> <p>W głównej analizie sprawdzano TVR, w analizie wrażliwości TVR został zastąpiony przez BOC. Terapie niewymagające stosowania interferonów obejmujące wszystkich pacjentów mogą być najbardziej kosztowo efektywne przy leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HCV genotypu 1. W porównaniu do terapii doustnej niewymagającej stosowania interferonów stosowanej tylko do pacjentów ze stopniem zwłóknienia F2-F4 wyniki ICER (\$/QALY) przedstawiają się następująco:<br/>Doustna terapia niewymagająca stosowania interferonów (wszyscy pacjenci): 15 709<br/>TT (pacjenci F2-F4): strategia zdominowana<br/>TT (wszyscy pacjenci): strategia zdominowana</p> |

| Publikacja rok     | Kraj   | Rodzaj modelowania          | Perspektywa / Dyskontowanie                                 | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane                                       | Wyniki (QALY, ICER), inne  |      |
|--------------------|--------|-----------------------------|---|------------------|---|--|--|------|
| Petta (2014) [159] | Włochy | Model semi-Markova: Kohorta | Narodowe go systemu zdrowia / 3%-3%                         | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni z powodu genotypu IL28B, zaawansowania marskości wątroby oraz podtypu genotypu 1. Populacja Kaukaska, mężczyźni, 50lat, 70kg. Populacja na podstawie badań SPRINT2, ADVANCE, NEUTRINO | TT <sup>3</sup> z SOF <sup>4</sup> vs. TT z BOC i TT z TVR | Liczono ICER TT z SOF w porównaniu z TT z BOC i TVR dla całej badanej populacji oraz dla podgrup: IL28B CC, IL28B CT/TT, marskość, F0-F3, G1a i G1b. Obliczono także całkowite koszty, zdyskontowane i niezdykontowane LY i QALY.<br>SOF był kosztowo efektywny w porównaniu z BOC we wszystkich podgrupach oprócz pacjentów z marskością i IL28B CC. W porównaniu z TVR SOF był kosztowo efektywny w podgrupach IL28B CT/TT i G1a, natomiast w podgrupach IL28B CC, F0-F3 i wśród pacjentów z marskością nie był kosztowo efektywny. W grupie G1b, strategia SOF-G1b była zdominowana przez strategię TVR-RGT-G1b. Wyniki dot. całej badanej populacji ulegają zmianie, jeśli do badań zostanie włączona epoetyna (zwalczająca anemię). |      |
| Camma (2012) [217] | Włochy | Model semi-Markova          | Brak danych o perspektywie. Tyko koszty bezpośrenie / 3%-3% | 20-letni         | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni, ze zwłóknieniem w stopniu F2. Populacja kaukaska, wiek: 50 lat, waga: 70kg.  | DT   | 2,57   | 4,58 |
|                    |        |                             |   |                  |   | BOC-RGT <sup>5</sup>                                       | 3,75   | 6,70 |
|                    |        |                             |   |                  |   | BOC-IL28B <sup>6</sup>                                     | 4,03   | 7,20 |
|                    |        |                             |   |                  |   | BOC-RVR <sup>7</sup>                                       | 4,04   | 7,21 |
|                    |        |                             |   |                  |   | TVR-RGT  | 4,18   | 7,46 |
|                    |        |                             |   |                  |   | TVR-IL28B  | 4,42   | 7,90 |
| Chan (2013) [161]  | USA    | Model Markova               | Veterans Health   | Dożywotni        | Pacjenci z przewlekłym WZWC   | DT   | Boceprewir: ICER[\$]:<br>Terapia trójlekowa powinna być kosztowo efektywna z uwagi na podniesienie jakości i wydłużenie życia pacjentów oraz   |      |

| Publikacja rok        | Kraj       | Rodzaj modelowania | Perspektywa / Dyskontowanie                                       | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej   | Interwencje oceniane  | Wyniki (QALY, ICER), inne  |  |                      |                          |                          |                          |                          |                  |        |
|-----------------------|------------|--------------------|---|------------------|--|---|--|--|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|--------|
|                       |            |                    | Adminstrator/<br>3%-3%  |                  | genotyp 1, wcześniej nieleczeni  | BOC-TT<br><hr/> TVR-TT  | 29 184/QALY<br><br>Telaprevir:<br>ICER[€]:<br>44 247/QALY<br>(vs. DT)  | zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności z powodu chorób wątroby.  |                      |                          |                          |                          |                          |                  |        |
| Elbasha (2013) [162]  | Portugalia | Model Markova      | Narodowe go systemu zdrowia (tylko koszty bezpośrednie)/<br>5%-5% | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1. Populacja na podstawie badań SPRINT-2, RESPOND-2 i PROVIDE. | BOC+PegINF+RBV<br>vs.<br>PegINF+RBV   | Pacjenci nieleczeni<br>ICER[€]:<br>11 600<br><br>Pacjenci leczeni<br>ICER[€]:<br>8 700                         | Dodanie Bocepreviru do terapii dwulekowej jest kosztowo efektywne, zmniejsza liczbę powikłań i zgonów związanych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby zarówno wśród pacjentów leczonych jak i wcześniej nieleczonych. Powoduje wzrost zdyskontowanego QALY na osobę o 0,68-1,23. |                      |                          |                          |                          |                          |                  |        |
| Ferrante (2013) [163] | USA        | Model Markova      | Płatnika /3%-3%   | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni  | PR <sup>8</sup> (4 tyg.) następnie placebo+PR (44 tyg.)<br><hr/> PR (4 tyg.) następnie BOC+PR (RGT)<br><hr/> PR (4 tyg.) następnie BOC+PR (44 tyg.) | Inkrementalne koszty (w porównaniu z PR48)<br><br>QALY (w porównaniu z PR48)<br><br>ICER (w porównaniu z PR48) | 10 348 \$ (BOC/RGT)  | 35 727 \$ (BOC/PR48) | Wzrost o 0,62 (BOC/ RGT) | Wzrost o 0,65 (BOC/PR48) | 16 792\$/QALY (BOC/ RGT) | 55 162\$/QALY (BOC/PR48) |                  |        |
| Thorlund (2012) [218] | UK         | Model Markova      | Spółeczna, płatnika/ Brak danych o dyskontowaniu                  |                  |  | BOC+PegINF+RBV vs. PegINF+RBV<br>Terapia RGT i standardowa, pacjenci leczeni i pacjenci   | Calkowity średni koszt [€] (wyniki w tabeli obok), koszt/SVR.<br>Terapia RGT z boceprevirem jest mniej         | Terapia RGT <sup>6</sup>   |                      |                          |                          |                          |                          |                  |        |
|                       |            |                    |   |                  |  |   |  | Boceprevir   |                      | Telaprevir               |                          |                          |                          |                  |        |
|                       |            |                    |   |                  |  |   |  | Pacjenci nieleczeni  | 22 850               | Pacjenci leczeni         | 25 060                   | Pacjenci nieleczeni      | 29 930                   | Pacjenci leczeni | 31 880 |

| Publikacja rok               | Kraj       | Rodzaj modelowania     | Perspektywa / Dyskontowanie                                   | Horyzont czasowy    | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane                                | Wyniki (QALY, ICER), inne   |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |
|------------------------------|------------|------------------------|---|---------------------|---|---|---|--|------------|--|------------|--|--|---------------------|--------|------------------|--------|---------------------|--------|--|--|------------------|--|--|--------|
|                              |            |                        |   |                     |   | nieleczeni. kosztowna niż z telaprevirem.           | <p>Terapia standardowa</p> <hr/> <table border="0"> <tr> <td></td> <td colspan="2">Boceprevir</td> <td colspan="2">Telaprevir</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pacjenci nieleczeni</td> <td>34 680</td> <td>Pacjenci leczeni</td> <td>34 350</td> <td>Pacjenci nieleczeni</td> <td>32 530</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Pacjenci leczeni</td> <td></td> <td></td> <td>31 680</td> </tr> </table> |  | Boceprevir |  | Telaprevir |  |  | Pacjenci nieleczeni | 34 680 | Pacjenci leczeni | 34 350 | Pacjenci nieleczeni | 32 530 |  |  | Pacjenci leczeni |  |  | 31 680 |
|                              | Boceprevir |                        | Telaprevir  |                     |   |   |   |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |
| Pacjenci nieleczeni          | 34 680     | Pacjenci leczeni       | 34 350  | Pacjenci nieleczeni | 32 530  |   |   |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |
|                              |            | Pacjenci leczeni       |   |                     | 31 680  |   |   |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |
| <b>Camma (2013) [160]</b>    | Włochy     | Model semi-Markowa     | Narodowego systemu zdrowia (tylko koszty bezpośrednie)/ 3%-3% | Dożywotni           | <p>Pacjenci z przewlekłym WZV-C genotyp 1 i zwłóknieniem wątroby na poziomie F2, u których leczenie terapią dwulekową okazało się nieskuteczne. Populacja kaukaska, wiek: 50 lat, waga: 70 kg. Populacja na podstawie badań RESPOND-2 i REALIZE. Osobno była przeprowadzona analiza dla pacjentów F3-F4</p> | BOC albo TVR + Peg- INF alfa + RBV vs. brak terapii | <p>Pacjenci z nawrotem:<br/>TVR: ICER[€]/LYG: 7 910<br/>BOC: ICER[€]/LYG: 9 555</p> <hr/> <p>Pacjenci, którzy częściowo zareagowali na leczenie:<br/>BOC: koszt: 31 816€, LYG: 1,77, ICER[€]/LYG: 11 947<br/>TVR: koszt: 40 444€, LYG: 2,00, ICER[€]/LYG: 14 931</p> <hr/> <p>Pacjenci, którzy nie zareagowali na leczenie:<br/>TVR: ICER[€]/LYG: 26 499</p>  |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |
| <b>Chhatwal (2013) [164]</b> | USA        | Model Markowa: kohorta | Płatn ka/ 3%-3%   | Dożywotni           | <p>Pacjenci z WZV-C genotyp 1, wcześniej leczeni. Populacja na podstawie badań RESPOND-2 i PROVIDE.</p>   | PegINF+RBV vs. BOC/RGT i BOC/PR48                   | <p>BOC/RGT:<br/>ICER[\$] (w porównaniu z PR): 30 200</p> <p>BOC/PR48:<br/>ICER[\$] (w porównaniu z BOC/RGT): 91 500.</p>  |  |            |  |            |  |  |                     |        |                  |        |                     |        |  |  |                  |  |  |        |

| Publikacja rok        | Kraj  | Rodzaj modelowania     | Perspektywa / Dyskontowanie            | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej   | Interwencje oceniane   | Wyniki (QALY, ICER), inne  |        |        |
|-----------------------|-------|------------------------|--|------------------|--|--|--|--------|--------|
| Liu (2012) [165]      | USA   | Model Markowa          | Spółeczna/ 3%                          | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni.   | PI <sup>a</sup> +PegINF+RBV vs. PegINF+RBV                               | Jeśli tygodniowy koszt za PI wynosi 1 100\$, to terapia PI+PegINF+RBV kosztuje 102 600\$ za QALY (średni stopień zwłóknienia) lub 51 500\$ za QALY (wysoki stopień zwłóknienia) w porównaniu do terapii trójlekowej IL28B, a 70 100\$ za QALY i 36 300\$ za QALY w porównaniu do PegINF+RBV  |        |        |
| Cure (2014) [166]     | USA   | Model Markowa: kohorta | Narodowe go systemu zdrowia/ 3,5%-3,5% | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej leczeni. Populacja jest podzielona na grupy ze względu na odpowiedź na wcześniejsze leczenie. | TVR+PegINF alfa 2a+RBV vs. PegINF alfa 2a+RBV lub BOC+PegINF alfa 2b+RBV | Terapia T/PR generowała wyższe koszty i była bardziej efektywna niż PR we wszystkich grupach pacjentów (ICER[€]: 6 079). Terapia T/PR była kosztowo efektywna w każdej podgrupie z wysokim SVR wśród pacjentów z nawrotem (ICER[€]: 2 658 vs 7 593 i 20 875 odpowiednio dla pacjentów, którzy odpowiedzieli częściowo na leczenie i pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Terapia T/PR jest kosztowo efektywna niezależnie od typu IL28B. W porównaniu do B/PR, T/PR zwiększa QALY o 0,57 i redukuje dożywotnie koszty o 13 960€ dla pacjentów z nawrotem. Wśród pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie T/PR była mniej kosztowna, ale też mniej efektywna niż B/PR (ICER[€]/QALY zyskane: 128 117). |        |        |
| DOSZUKANIE            |       |                        |  |                  |  |  |  |        |        |
| Odhiambo (2013) [167] | Węgry | Model Markowa          | Płatn ka/ 5%-5%                        | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej leczeni i wcześniej leczeni.  | BOC+PegINF +RBV vs. PegINF+RBV   | Pacjenci wcześniej nieleczeni      Pacjenci wcześniej leczeni  |        |        |
|                       |       |                        |  |                  |  |  | Wydłużenie oczekiwanego czasu życia [w latach]   | 0,98   | 2,42   |
|                       |       |                        |  |                  |  |  | QALY   | 0,59   | 1,13   |
|                       |       |                        |  |                  |  |  | ICER[€]  | 26 717 | 20 304 |

| Publikacja rok  | Kraj | Rodzaj modelowania | Perspektywa / Dyskontowanie                        | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej  | Interwencje oceniane                    | Wyniki (QALY, ICER), inne  |  |        |                                |   |       |                            |  |
|---|------|--------------------|--|------------------|---|---|--|--|--------|--------------------------------|---|-------|----------------------------|--|
|   |      |                    |  |                  |   |   | Spadek prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich powikłań związanych z chorobą wątroby (DC, HCC, LT, LD) |  | 45%    | 61%                            |   |       |                            |  |
| National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. [153] | UK   | Model Markova      | Narodowe go systemu zdrowia, płatnika i społeczna/ | Dożywotni        | Pacjenci z WZWC genotyp 1, wcześniej nieleczeni oraz wcześniej leczeni, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. | BOC+PegINF alfa+RBV vs. PegINF alfa+RBV | SPRINT-2: Grupa kontrolna, Grupa RGT BOC+PEF2b/R, PEF2b/R (4 tyg.)-> BOC+PEF2b/R (44 tyg.)             |  |        |                                | BOC+PegINF alfa+RBV vs. PegINF alfa+RBV |       |                            |  |
|   |      |                    |  |                  |   |   | ICER[€]/QUALY zyskane  |  |        |                                | Pacjenci nieleczeni                     |       | Pacjenci wcześniej leczeni |  |
|   |      |                    |  |                  |   |   | Pacjenci ze zwłóknieniem F0-F4   |  | 11 601 | Pacjenci ze zwłóknieniem F0-F4 |   | 2 909 |                            |  |
|   |      |                    |  |                  |   |   | Pacjenci ze zwłóknieniem F0-F3   |  | 10 565 | Pacjenci ze zwłóknieniem F0-F3 |   | 3 327 |                            |  |



| Publikacja rok | Kraj | Rodzaj modelowania | Perspektywa / Dyskontowanie | Horyzont czasowy | Populacja w analizie podstawowej | Interwencje oceniane   | Wyniki (QALY, ICER), inne        |         |   |       |
|----------------|------|--------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|---------|---|-------|
|                |      |                    |                             |                  |                                  | P05685:<br>Grupa kontrolna, PEF2b/R (4 tyg.)-> BOC+PEF2b/R (44 tyg.) | Pacjenci, którzy otrzymywali RGT | 8 880   | Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie | 4 817 |
|                |      |                    |                             |                  |                                  |  | Pacjenci ze zwłóknieniem F4      | 246 958 | Pacjenci ze zwłóknieniem F4                                 | 817   |

- 1) Value Based Medicine in Hepatology
- 2) end-stage liver disease or death
- 3) sofosbuvir
- 4) triple therapy
- 5) response guided therapy
- 6) IL28B genotype guided therapy
- 7) rapid virologic response guided therapy
- 8) peginterferon alfa-2b + ribavirin
- 9) protease inhibitor