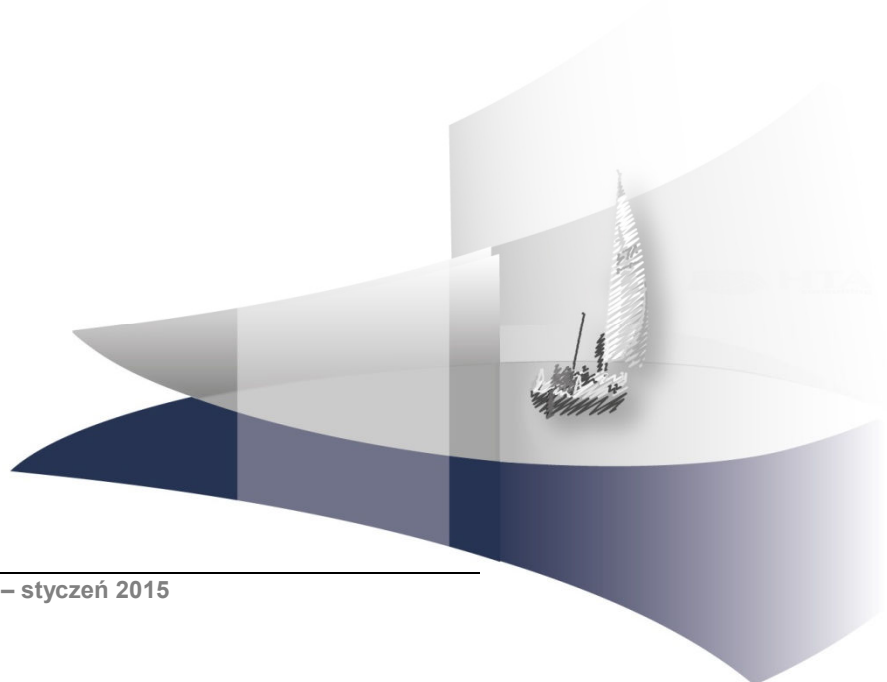


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **VIEKIRAX/EXVIERA W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U PACJENTÓW Z GENOTYPEM 1 LUB 4**

Wersja 1.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej *Cost-effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV* opracowanej przez firmę Medicus na zlecenie firmy AbbVie.

Dostosowanie modelu do warunków polskich 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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**AbbVie Polska Sp. z o.o.**

ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

# SPIS TREŚCI

|  |           |
|--|-----------|
| <b>STRESZCZENIE .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1. WPROWADZENIE.....</b>  | <b>12</b> |
| 1.1. Cel .....   | 12        |
| 1.2. Problem zdrowotny .....   | 14        |
| 1.3. Interwencja oceniana .....  | 15        |
| 1.4. Komparatory.....  | 16        |
| 1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....  | 16        |
| 1.4.2. Interferon pegylowany $\alpha$ .....  | 17        |
| 1.4.3. Rybawiryna (Copegus <sup>®</sup> , Rebetol <sup>®</sup> , Moderiba <sup>®</sup> ) ..... | 19        |
| 1.4.4. Boceprewir (Victrelis <sup>®</sup> ) .....  | 22        |
| 1.4.5. Telaprewir (Incivo <sup>®</sup> ).....  | 23        |
| 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....  | 24        |
| <b>2. METODYKA .....</b>   | <b>27</b> |
| 2.1. Technika analityczna.....   | 27        |
| 2.2. Struktura modelu .....  | 28        |
| 2.3. Populacja docelowa .....  | 29        |
| 2.4. Porównywane interwencje .....   | 29        |
| 2.5. Perspektywa analizy .....   | 30        |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy.....   | 30        |
| 2.7. Efekty zdrowotne.....   | 30        |
| 2.8. Koszty.....   | 32        |
| 2.9. ██████████ .....  | 33        |
| 2.10. Dyskontowanie .....  | 33        |
| 2.11. Korekta połowy cyklu .....   | 34        |
| 2.12. Próg opłacalności.....   | 34        |
| 2.13. Analiza wrażliwości .....  | 34        |
| <b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>  | <b>37</b> |
| 3.1. Charakterystyka populacji.....  | 37        |
| 3.1.1. Wprowadzenie .....  | 37        |
| 3.1.2. Wiek.....   | 37        |
| 3.1.3. Odsetek mężczyzn.....   | 38        |

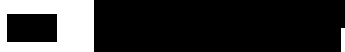
|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.1.4.    | Poziom zwłóknienia choroby .....                              | 40        |
| 3.2.      | Prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami zdrowia ..... | 41        |
| 3.3.      | Efektywność interwencji .....                                 | 45        |
| 3.3.1.    | Wprowadzenie .....  | 45        |
| 3.3.2.    | Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1a .....            | 46        |
| 3.3.3.    | Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1b .....            | 47        |
| 3.3.4.    | Pacjenci wcześniej leczeni z genotypem 1 (1a i 1b) .....      | 47        |
| 3.3.5.    | Pacjenci z genotypem 4 .....                                  | 48        |
| 3.4.      | Bezpieczeństwo interwencji .....                              | 48        |
| 3.5.      | Czas trwania terapii .....                                    | 51        |
| 3.5.1.    | Terapie 3D±RBV i TVR+IFN+RBV .....                            | 51        |
| 3.5.2.    | Terapia BOC+ IFN+RBV .....                                    | 53        |
| 3.5.3.    | Terapia IFN+RBV .....   | 53        |
| 3.6.      | Użyteczności stanów zdrowia .....                             | 55        |
| 3.6.1.    | Wartości użyteczności dla stanów zdrowia .....                | 55        |
| 3.6.2.    | Spadek użyteczności w związku z leczeniem .....               | 60        |
| 3.7.      | Koszty .....  | 62        |
| 3.7.1.    | Kategorie kosztowe .....                                      | 62        |
| 3.7.2.    | Koszty leków .....  | 63        |
| 3.7.3.    | Koszty diagnostyki i monitorowania terapii .....              | 66        |
| 3.7.4.    | Koszty leczenia działań niepożądanych .....                   | 69        |
| 3.7.5.    | Koszty stanów zdrowia .....                                   | 70        |
| <b>4.</b> | <b>CHARAKTERYSTYKA MODELU .....</b>                           | <b>73</b> |
| 4.1.      | Struktura modelu .....  | 73        |
| 4.2.      | Zgodność modelu z ścieżką kliniczną .....                     | 73        |
| 4.3.      | Opcje modelu .....  | 76        |
| 4.4.      | Dostosowanie modelu do warunków polskich .....                | 78        |
| <b>5.</b> | <b>WYNIKI .....</b>   | <b>79</b> |
| 5.1.      | Perspektywa NFZ .....   | 79        |
| 5.2.      | Perspektywa łączna (NFZ + pacjent) .....                      | 88        |
| <b>6.</b> | <b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>                              | <b>96</b> |
| 6.1.      | Scenariusze analizy wrażliwości .....                         | 96        |
| 6.2.      | Wyniki .....  | 96        |
| <b>7.</b> | <b>WALIDACJA .....</b>  | <b>99</b> |
| 7.1.      | Walidacja wewnętrzna .....                                    | 99        |

|  |            |
|--|------------|
| 7.2. Walidacja konwergencji.....   | 99         |
| 7.3. Walidacja zewnętrzna .....  | 99         |
| <b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>9. OGRANICZENIA.....</b>  | <b>103</b> |
| <b>10. DYSKUSJA .....</b>  | <b>105</b> |
| <b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>  | <b>107</b> |
| <b>12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....</b>  | <b>113</b> |
| <b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>                                      | <b>116</b> |
| <b>14. ANEKS .....</b>   | <b>119</b> |
| ████████████████████ .....   | 119        |
| 14.2. Strategie wyszukiwania.....  | 121        |
| 14.2.1. Analizy ekonomiczne .....  | 121        |
| 14.2.2. Użyteczności.....  | 123        |
| 14.2.3. Parametry analizy uwzględnione w modelu – dostosowanie do warunków polskich..... | 127        |
| 14.3. Efektywność ocenianych interwencji w genotypie 1 – dane z badań .....              | 129        |
| 14.4. Rzeczywisty koszt rybawiryny na podstawie danych sprzedażowych NFZ.....            | 131        |
| 14.5. Tablice trwania życia.....   | 132        |
| 14.6. Ocena krytyczna badania Kaczor 2012 [31] .....                                     | 138        |
| 14.7. Parametry modelu .....   | 139        |
| 14.8. Odnalezione analizy ekonomiczne .....  | 156        |

## INDEKS SKRÓTÓW

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>2D (2D+RBV)</b> | Terapia parytaprewir/rytonawir + ombitaswir (+ rybawiryna)                           |
| <b>3D (3D±RBV)</b> | Terapia parytaprewir/rytonawir + ombitaswir + dazabuwir (± rybawiryna)               |
| <b>AE</b>          | Działania niepożądane<br>( <i>Adverse Events</i> )                                   |
| <b>AOTM</b>        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce                          |
| <b>BOC</b>         | Boceprewir   |
| <b>CEAC</b>        | Krzywa akceptowalności<br>( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )          |
| <b>CC</b>          | Wyrównana marskość wątroby<br>( <i>Compensated Cirrhosis</i> )                       |
| <b>CER</b>         | Współczynnik kosztów-efektywności<br>( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )             |
| <b>ChPL</b>        | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| <b>CUR</b>         | Współczynnik kosztów-użyteczności<br>( <i>Cost-Utility Ratio</i> )                   |
| <b>DAA</b>         | Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym<br>( <i>Direct Antiviral Agents</i> ) |
| <b>DC</b>          | Niewyrównana marskość wątroby<br>( <i>Decompensated Cirrhosis</i> )                  |
| <b>DDD</b>         | Zdefiniowana dawka dobową<br>( <i>Defined Daily Dose</i> )                           |
| <b>EMA</b>         | Europejska Agencja Leków<br>( <i>European Medicines Agency</i> )                     |
| <b>EQ-5D</b>       | Kwestionariusz oceny jakości życia<br>( <i>EuroQol 5D</i> )                          |
| <b>FDA</b>         | Agencja ds. Żywności i Leków<br>( <i>Food and Drug Administration</i> )              |
| <b>GT1</b>         | Genotyp 1 wirusa   |
| <b>GT4</b>         | Genotyp 4 wirusa   |
| <b>GUS</b>         | Główny Urząd Statystyczny  |
| <b>HBV</b>         | Wirus zapalenia wątroby typu B<br>( <i>Hepatitis B Virus</i> )                       |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>HCV</b>                         | Wirus zapalenia wątroby typu C<br>( <i>Hepatitis C Virus</i> )   |
| <b>HCC</b>                         | Rak wątrobowokomórkowy<br>( <i>Hepatocellular Carcinoma</i> )  |
| <b>HTA</b>                         | Ocena technologii medycznych<br>( <i>Health technology assessment</i> )  |
| <b>HUI</b>                         | Indeks użyteczności zdrowia<br>( <i>Health Utility Index</i> )   |
| <b>ICER</b>                        | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności<br>( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )             |
| <b>ICUR</b>                        | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności<br>( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )                   |
| <b>IFN</b>                         | Interferon   |
| <b>LT</b>                          | Przeszczep wątroby<br>( <i>Liver Transplant</i> )  |
| <b>MZ</b>                          | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NICE</b>                        | Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych<br>( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ) |
| <b>NFZ</b>                         | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>OR</b>                          | Iloraz szans<br>( <i>Odds Ratio</i> )  |
| <b>PegIFN</b>                      | Pegylowany interferon $\alpha$<br>( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math></i> )                          |
| <b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b> | Pegylowany interferon $\alpha$ 2a<br>( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2a</i> )                     |
| <b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b> | Pegylowany interferon $\alpha$ 2b<br>( <i>Pegylated Interferon <math>\alpha</math>2b</i> )                     |
| <b>PL</b>                          | Program lekowy   |
| <b>QALY</b>                        | Lata życia skorygowane jakością<br>( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )                                      |
| <b>RBV</b>                         | Rybawiryna   |
| <b>RCT</b>                         | Randomizowane badanie kliniczne<br>( <i>Randomized Controlled Trial</i> )                                      |
| <b>RR</b>                          | Ryzyko względne<br>( <i>Relative Risk</i> )  |



|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>SAE</b>           | Ciężkie zdarzenie niepożądane<br>( <i>Serious Adverse Event</i> )                 |
| <b>SF-36 (SF-6D)</b> | Kwestionariusz oceny jakości życia<br>( <i>Short-Form 36 (6d) Questionnaire</i> ) |
| <b>SG</b>            | Metoda loterii<br>( <i>Standard Gamble</i> )                                      |
| <b>SVR</b>           | Trwała odpowiedź wirusologiczna<br>( <i>Sustained Virological Response</i> )      |
| <b>TTO</b>           | Metoda handlowania czasem<br>( <i>Time Trade-Off</i> )                            |
| <b>TVR</b>           | Telaprewir  |
| <b>WHO</b>           | Światowa Organizacja Zdrowia<br>( <i>World Health Organization</i> )              |
| <b>WZW B</b>         | Wirusowe zapalenie wątroby typu B<br>( <i>Hepatitis B</i> )                       |
| <b>WZW C</b>         | Wirusowe zapalenie wątroby typu C<br>( <i>Hepatitis C</i> )                       |



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Viekirax<sup>®</sup> (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) w porównaniu z dostępnymi opcjami postępowania w terapii przeciwwirusowej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax<sup>®</sup> stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax<sup>®</sup> + dazabuwir (Exviera<sup>®</sup>) + rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax<sup>®</sup> + dazabuwir (Exviera<sup>®</sup>) (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax<sup>®</sup> + rybawiryna (terapia 2D+RBV).

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax<sup>®</sup> oraz preparatu Exviera<sup>®</sup> zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

### ■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, w celu uwzględnienia ponoszonych przez pacjentów wydatków związanych z leczeniem działań niepożądanych oraz związanych z przebywaniem w danym stanie zdrowia. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego.

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu *Cost-effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV*. Oryginalny model jest kohortowym modelem Markowa, modelującym ścieżkę życia pacjentów z przewlekłym WZW C, rozpoczynających terapię przeciwwirusową. Jego dostosowanie do warunków polskich polegało na zaimplementowaniu danych kosztowych, danych dotyczących efektywności interwencji oraz modyfikacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu. Wartości parametrów określających naturalny przebieg choroby przyjęto także analogicznie, jak w oryginalnym modelu.

Jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto interwencje, które są obecnie finansowane w ramach obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia przewlekłego WZW C w Polsce. Zgodnie z nim są to następujące schematy:

- interferon pegylowany  $\alpha$  skojarzony z rybawiryną (PegIFN $\alpha$ +RBV),
- telaprewir skojarzony z terapią interferonową (TVR+PegIFN $\alpha$ +RBV),
- boceprewir skojarzony z terapią interferonową (BOC+PegIFN $\alpha$ +RBV).

Terapia trójlekowa stanowi komparator wyłącznie w populacji osób zakażonych genotypem 1. W ramach komparatorów nie uwzględniono w analizie innych IFN (naturalne, rekombinowane) ponieważ są one stosowane wyłącznie w przypadku braku możliwości stosowania interferonów pegylowanych.

Populację docelową analizy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

Dane o efektywności leków wyznaczono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Efektywność interwencji oceniono na podstawie danych dotyczących trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po 12/24 tygodniach od zakończenia terapii. Na podstawie wyników analizy klinicznej oszacowano także odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi.

Cenę terapii 2D/3D otrzymano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED] Ceny komparatorów uwzględniono na podstawie wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Koszt monitorowania terapii określono na podstawie wyceny świadczeń w programie lekowym. Wartości pozostałych kategorii kosztowych, tj. leczenie działań niepożądanych oraz koszty przypisane do stanu zdrowia uzyskano na podstawie polskich badań kosztowych oraz innych odnalezionych analiz ekonomicznych.

## ■ Wyniki analizy

W zakresie oceny klinicznej w przypadku porównania terapii 2D/3D±RBV względem komparatorów wyniki analizy wskazują jednoznacznie na przewagę ocenianej interwencji. Oszacowane różnice w QALY mieszczą się w zakresie [REDACTED] w zależności od przyjętego komparatora oraz wybranej subpopulacji pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z genotypem 1b. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi pacjenci z genotypem 1b stanowią najliczniejszą grupę spośród wszystkich osób z populacji docelowej niniejszej analizy. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### ■ Wnioski końcowe

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej, terapia 2D/3D±RBV jest zawsze bardziej efektywna [Redacted text block] niż terapia za pomocą uwzględnionych komparatorów.

[Redacted text block]

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) w porównaniu z dostępnymi sposobami postępowania w terapii przeciwwirusowej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). Preparat Viekirax® stosowany jest w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu WZW C u dorosłych:

- z genotypem 1a oraz z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax® + dazabuwir (Exviera®) + rybawiryna (terapia 3D+RBV),
- z genotypem 1b bez marskości wątroby stosowana jest terapia skojarzona Viekirax® + dazabuwir (Exviera®) (terapia 3D),
- z genotypem 4 stosowana jest terapia skojarzona Viekirax® + rybawiryna (terapia 2D+RBV).

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax® oraz preparatu Exviera® zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

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

### Populacja

Populację docelową analizy zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali (włóknienie wątroby oceniane jest według 5-stopniowej skali od 0 do 4, z zastosowaniem biopsji wątroby, lub z wykorzystaniem elastografii) z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów z koinfekcją WZW typu B i C oraz pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową. Dodatkowo populacja docelowa uwzględni również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem.

Zgodnie z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym preparat Viekirax® może być podawany dorosłym pacjentom:

- z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C z współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

Ze względu na fakt, że dwie ostatnie spośród wymienionych subpopulacji pacjentów stanowią niewielki odsetek wszystkich chorych, w analizie ekonomicznej nie przeprowadzono osobnych obliczeń dotyczących opłacalności ocenianych interwencji w tych grupach.

## Interwencja

Ocenianą interwencję stanowią schematy:

- **3D±RBV** – ombitaswir + parytaprewir/rytonawir + dazabuwir ± RBV (25 mg + 150 mg/100 mg + 500 mg),
- **2D+RBV** – ombitaswir + parytaprewir/rytonawir + RBV (25 mg + 150 mg/100 mg).

Do niniejszej analizy włączano schematy o okresie leczenia oraz dawkach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Podsumowanie stosowanych schematów leczenia w poszczególnych populacjach pacjentów

| Populacja pacjentów                | Schemat             | Czas trwania leczenia |
|------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Genotyp 1b bez marskości           | 3D                  | 12 tyg.               |
| Genotyp 1b, z wyrównaną marskością | 3D+RBV              | 12 tyg.               |
| Genotyp 1a, bez marskości          | 3D+RBV              | 12 tyg.               |
| Genotyp 1a, z wyrównaną marskością | 3D+RBV              | 24 tyg.               |
| Genotyp 4, bez marskości           | 2D+RBV              | 12 tyg.               |
| Genotyp 4, z wyrównaną marskością  | 2D+RBV <sup>a</sup> | 24 tyg.               |

a) bez RBV u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni RBV

b) schemat leczenia jak u pacjentów z monoinfekcją HCV

## Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznej dla schematów zawierających ombitaswir, parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir będą terapie stosowane aktualnie w ramach praktyki klinicznej. W zależności od genotypu wirusa oraz wcześniejszego leczenia schematy 3D±RBV i 2D±RBV zostaną porównane z:

- terapią dwulekową interferonem pegylowanym  $\alpha$  skojarzonym z rybawiryną (PegIFN $\alpha$ +RBV),
- terapiami trójlekowymi
  - boceprewir (BOC) +PegIFN $\alpha$ +RBV,
  - telaprewir (TVR) +PegIFN $\alpha$ +RBV.

Do niniejszej analizy włączano schematy o okresie leczenia oraz dawkach zgodnych z charakterystykami produktów leczniczych [1–10] oraz ujętych w obowiązującym programie lekowym terapii WZW C [11].

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie wyboru komparatorów**

| Populacja                                       | Genotyp 1  | Genotyp 4               |
|---|--|-------------------------|
| Pacjenci nieleczeni                             | PegIFN $\alpha$ +RBV<br>BOC + PegIFN $\alpha$ +RBV<br>TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV | PegIFN $\alpha$ +RBV    |
| Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii | BOC + PegIFN $\alpha$ +RBV<br>TVR + PegIFN $\alpha$ +RBV                         | PegIFN $\alpha^a$ + RBV |

a) inny rodzaj PegIFN $\alpha$

## Wyniki

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to długotrwała (>6 mies.) choroba charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV. Kryteriami rozpoznania WZW C są: obecność RNA HCV we krwi dłużej niż przez 6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie obserwowane w badaniu histopatologicznym wycinka wątroby. [12]

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa. [13]

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia, z czym wiąże się niska wykrywalność w początkowych etapach, a zakażenie HCV wykrywane jest na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, u pacjentów w wieku 30–50 lat. U około 20% zakażonych HCV rozwija się objawowa postać ostrego zakażenia, jednak z uwagi na niespecyficzność objawów (takich jak np. bóle mięśni i stawów, apatia, depresja) może ona pozostać niezauważona. [14] Do objawów ostrego zakażenia HCV można również zaliczyć złe samopoczucie, osłabienie, anoreksję i żółtaczkę. [13]

U pacjentów, u których nie rozwinęła się ostra postać zakażenia, przechodzi ono w formę przewlekłą (wg różnych szacunków 50–80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem się wirusa, co prowadzi do powolnego niszczenia wątroby. [14] U 20% pacjentów pierwsze objawy

związane są z już rozwiniętą marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym lub powikłaniami pozawątrobowymi. [12, 15] Marskość i niewydolność wątroby będąca wynikiem przewlekłego WZW C często prowadzi do konieczności przeszczepu wątroby – jest to najczęstsze wskazanie do transplantacji wątroby u dorosłych pacjentów. [13, 16] Jednocześnie u 90–100% pacjentów, u których przed przeszczepem wykrywalne było RNA wirusa, obserwowany jest nawrót zakażenia.

HCV występuje jako szereg spokrewnionych ze sobą genotypów, dzielących się dodatkowo na podtypy. Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV (oznaczonych cyframi od 1 do 6). W ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat. [17, 18] Ponadto u pacjentów z WZW C ocenia się stopień zaawansowania zwłóknienia wątroby. W tym celu najczęściej stosowane są specjalnie opracowane 5-punktowe skale: Scheuera, Ishaka i METAVIR.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [19].

### 1.3. Interwencja oceniana

Viekirax® (ombitaswir + parytaprewir/rytonawir) jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Szczegółowe wskazania rejestracyjne obejmują dorosłych z przewlekłym WZW C z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio trójlekową terapią przeciwwirusową oraz pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HBV. [1]

Viekirax® może być stosowany w następujących schematach:

- **3D+RBV** - Viekirax® (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + Exviera® (dazabuwir 500 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b z wyrównaną marskością wątroby i u pacjentów z genotypem 1a (w przypadku genotypu 1a z marskością wątroby przez 24 tyg.),
- **3D** - Viekirax® (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + Exviera® (dazabuwir 500 mg) stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 1b bez marskości wątroby
- **2D+RBV** - Viekirax® (ombitaswir 25 mg + parytaprewir/rytonawir 150 mg/100 mg) + RBV stosowany przez 12 tyg. u pacjentów z genotypem 4 (w przypadku wystąpienia marskości wątroby terapię stosuje się przez 24 tyg.). [1]

Producent leku ubiega się o finansowanie preparatu Viekirax® oraz preparatu Exviera® zgodnie ze wskazanymi schematami terapeutycznymi.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej produkty Viekirax® oraz Exviera® uzyskały dnia 15 stycznia 2015 roku [1, 2]. Aktualnie oba produkty nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.

Na terenie USA dostępny jest preparat Viekira Pak® (zawierający ombitaswir+parytaprewir/rytonawir oraz dazabuwir), który uzyskał dopuszczenie do obrotu dnia 19 grudnia 2014 roku [20]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [19].

## 1.4. Komparatory

### 1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez produkt leczniczy Viekirax® (parytaprewir/rytonawir + ombitaswir) i Exviera® (dazabuwir). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto, wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [21]

Zgodnie z wytycznymi w Polsce i na świecie w leczeniu przewlekłego WZW C rekomendowane są obecnie schematy terapeutyczne oparte na nowych lekach z grupy o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA), do których zaliczają się: sofosbuwir, symeprewir, daklataswir. Żaden z wymienionych leków nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, w związku z czym nie stanowią one komparatorów dla preparatów Viekirax® i Exviera®.

Aktualnie w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C dostępne są terapie oparte na interferonach (PegIFN $\alpha$ , rekombinowany IFN $\alpha$ , naturalny IFN) i RBV oraz terapia trójlekowa polegająca na dodaniu inhibitora proteazy wirusowej (BOC lub TVR) do terapii dwulekowej (PegIFN $\alpha$  i RBV). Spośród terapii opartych na interferonach uznanym standardem postępowania jest terapia dwulekowa złożona z PegIFN $\alpha$  (2a lub 2b) i RBV, która może być stosowana u wszystkich pacjentów niezależnie od genotypu wirusa. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną PegIFN $\alpha$ +RBV stosuje się przede wszystkim u pacjentów nieleczonych, jak również istnieje możliwość jego stosowania u pacjentów, u których terapia PegIFN $\alpha$  innego typu okazała się nieskuteczna i u których obserwuje się progresję choroby. Jest to szczególnie istotne u chorych zakażonych genotypem 4 HCV, dla których w przypadku braku odpowiedzi pozostaje leczenie za pomocą naturalnego IFN o niskiej skuteczności lub leczenie objawowe. Zwraca się jednak uwagę na stosunkowo niską skuteczność ponownej terapii PegIFN $\alpha$ +RBV oraz wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych.



Wobec powyższego preparat Viekirax® stosowany w schematach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego należy porównać z:

- PegIFN $\alpha$ +RBV – w populacji nieleczzonej zakażonej genotypem 1 oraz genotypem 4, w populacji po transplantacji wątroby oraz w populacji z koinfekcją HIV,
- PegIFN $\alpha$ +RBV+BOC – w populacji nieleczzonej zakażonej genotypem 1 oraz w populacji z koinfekcją HIV,
- PegIFN $\alpha$ +RBV+TVR – w populacji nieleczzonej zakażonej genotypem 1 oraz w populacji z koinfekcją HIV.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono skróconą charakterystykę analizowanych interwencji. Szczegółową charakterystykę wszystkich interwencji zaprezentowano w analizie klinicznej [19].

## 1.4.2. Interferon pegylowany $\alpha$

### PegIFN $\alpha$ 2a (Pegasys®)

PegIFN $\alpha$ 2a (Pegasys®) jest wskazany do stosowania w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. PegIFN $\alpha$ 2a w skojarzeniu z RBV, wskazany jest w leczeniu dzieci w wieku 5 lat i starszych oraz młodzieży, chorych na przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczonych i ze stwierdzonym HCV RNA. Dodatkowo lek ten stosowany jest u pacjentów z przewlekłym WZW B. Szczegółowy opis wskazań rejestracyjnych dostępny jest w charakterystyce produktu leczniczego [3].

U pacjentów wcześniej nieleczonych PegIFN $\alpha$ 2a jest zalecany w dawce 180  $\mu$ g raz w tygodniu podawanej w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda w skojarzeniu z doustnie przyjmowaną RBV. Czas leczenia skojarzonego z RBV u pacjentów przewlekłe chorych na WZW C zależy od genotypu wirusa. Zaleca się, aby pacjenci z genotypem 1 (GT1 HCV), którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA (niezależnie od wartości wirerii) przed leczeniem, byli leczeni przez 48 tyg. 24-tygodniowe leczenie może być rozważone u pacjentów zakażonych: GT1 HCV z niskim mianem wirusa przed leczeniem ( $\leq 800\,000$  j.m./ml) lub GT4 HCV, którzy w 4. i 24. tygodniu leczenia mają niewykrywalny HCV RNA. Należy jednak pamiętać, że leczenie trwające 24 tyg. może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tyg. Przed podjęciem decyzji o czasie leczenia, należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień zwłóknienia wątroby. U pacjentów zakażonych GT1 HCV z wysokim mianem wirusa przed leczeniem ( $> 800\,000$  j.m./ml), u których w 4. i 24. tyg. leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny, można rozważyć skrócenie czasu leczenia, mając na względzie, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

U pacjentów wcześniej leczonych zalecaną dawką PegIFN $\alpha$ 2a w skojarzeniu z RBV jest 180  $\mu$ g raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Zalecany całkowity czas terapii to 48 tyg. Pacjenci, u których wykryto wirus w 12. tyg., powinni zakończyć leczenie. U pacjentów zakażonych GT1 HCV

nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone PegIFN $\alpha$ 2a i RBV zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tyg.

Produkt leczniczy Pegasys<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 20 czerwca 2002 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 czerwca 2007 r. [3] Aktualnie produkt leczniczy Pegasys<sup>®</sup> jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11].

### **PegIFN $\alpha$ 2b (PegIntron<sup>®</sup>, ViraferonPeg<sup>®</sup>)**

PegIFN $\alpha$ 2b jest wskazany:

- w skojarzeniu z RBV i BOC (terapia trójlekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego GT1 HCV u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV, w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby,
- w skojarzeniu z RBV (terapia dwulekowa) w leczeniu przewlekłego WZW C u dorosłych wcześniej nieleczonych, w tym pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz dorosłych, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone IFN $\alpha$  (pegylowanym lub niepegylowanym) z RBV lub leczenie IFN $\alpha$  w monoterapii,
- w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji RBV lub przeciwwskazań do jej stosowania. [4, 5]

Ponadto, PegIFN $\alpha$ 2b wskazany jest do leczenia dzieci w wieku  $\geq 3$  lat i młodzieży chorych na przewlekłe WZW C wcześniej nieleczonych z wyrównaną funkcją wątroby i stwierdzonym HCV RNA. [4, 5]

Zalecane jest podskórne podawanie PegIFN $\alpha$ 2b raz w tygodniu. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone (terapia dwulekowa lub trójlekowa), czy monoterapię. W skojarzeniu z RBV, zalecane jest podawanie PegIFN $\alpha$ 2b w dawce 1,5  $\mu$ g/kg mc./tydzień przez okres od 12 do 48 tyg., w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. [4, 5]

Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b u dorosłych w terapii skojarzonej z RBV przedstawiono poniżej (Tabela 3). [4, 5]

**Tabela 3.**  
**Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV**

| Masa ciała (kg) | Pojedyncza dawka PegIFN $\alpha$ 2b ( $\mu$ g) | Dawka dobową RBV (mg) |
|-----------------|--|-----------------------|
| <40             | 50   |                       |
| 40–50           | 80   | 800                   |
| 51–64           | 80   |                       |
| 65–75           | 100  | 1000                  |
| 76–80           | 120  |                       |
| 81–85           | 120  | 1200                  |
| 86–105          | 150  |                       |
| >105            | 150  | 1400                  |

W przypadku dorosłych stosowana dawka PegIFN $\alpha$ 2b w monoterapii powinna wynosić 0,5 lub 1  $\mu$ g/kg mc./tydzień. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe). [4, 5]

Produkt leczniczy PegIntron<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 25 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25 maja 2010 r. [4] Produkt leczniczy ViraferonPeg<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 29 maja 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 29 maja 2010 r. [5] Aktualnie produkt leczniczy PegIntron<sup>®</sup> jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11]. Produkt leczniczy ViraferonPeg<sup>®</sup> nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

#### 1.4.3. Rybawiryna (Copegus<sup>®</sup>, Rebetol<sup>®</sup>, Moderiba<sup>®</sup>)

RBV jest wskazana w leczeniu przewlekłego WZW C, jako część schematu leczenia skojarzonego z PegIFN $\alpha$ 2a [8] lub PegIFN $\alpha$ 2b [9] (dorośli, dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież). Nie wolno stosować RBV w monoterapii. [8–10]

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania rybawiryny.

**Tabela 4.**  
**Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a [8]**

| Genotyp   | Okres leczenia      | Dobowa dawka RBV     | Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg |
|---|---------------------|----------------------|--------------------------------------|
| GT1 z niską wiremią <sup>a</sup> i RVR <sup>b</sup> | 24 tyg. lub 48 tyg. | <75 kg m.c.= 1000 mg | 5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)     |
| GT4 z RVR <sup>b</sup>                              |                     |                      |                                      |

| Genotyp   | Okres leczenia       | Dobowa dawka RBV     | Liczba tabletek po 200 mg lub 400 mg |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| <b>GT1 z wysoką wiremią<sup>a</sup> i RVR<sup>b</sup></b> | 48 tyg.              | ≥75 kg m.c.= 1200 mg | 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)     |
| <b>GT1 lub 4 bez RVR<sup>b</sup></b>                      |                      |                      |                                      |
| <b>Pacjenci wcześniej leczeni</b>                         |                      |                      |                                      |
| <b>Niezależnie od genotypu</b>                            | 48 tyg. <sup>c</sup> | <75 kg m.c.= 1000 mg | Bd                                   |
|   |                      | ≥75 kg m.c.= 1200 mg |                                      |
| <b>Pacjenci z koinfekcją HIV</b>                          |                      |                      |                                      |
| <b>GT1</b>  | 48 tyg. <sup>d</sup> | <75 kg m.c.= 1000 mg | 5 x 200 mg (2 rano, 3 wieczorem)     |
|   |                      | ≥75 kg m.c.= 1200 mg | 6 x 200 mg (3 rano, 3 wieczorem)     |
| <b>inny niż GT1</b>                                       |                      | 800 mg               | Bd                                   |

a) niską wiremią definiowano jako ≤800 000 j.m./ml, wysoką jako >800 000 j.m./ml

b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4 i 24 tyg. leczenia

c) leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu, u pacjentów zakażonych GT1 HCV, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie PegIFN i RBV zaleca się, aby ca kowity czas leczenia wynosił 72 tygodnie

d) brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

**Tabela 5.**  
Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFNα2b [9]

| Masa ciała pacjenta (kg) | Dobowa dawka RBV | Liczba tabletek 200 mg  |
|--------------------------|------------------|-------------------------|
| <65                      | 800 mg           | 4 (2 rano, 2 wieczorem) |
| 65–80                    | 1000 mg          | 5 (2 rano, 3 wieczorem) |
| 81–105                   | 1200 mg          | 6 (3 rano, 3 wieczorem) |
| >105                     | 1400 mg          | 7 (3 rano, 4 wieczorem) |

**Tabela 6.**  
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba® w leczeniu skojarzonym z PegIFNα2a [10]

| Genotyp   | Dobowa dawka RBV | OI             | Liczba tabletek po 200, 400 lub 600 mg                         |
|---|------------------|----------------|--|
| <b>GT1 z niską wiremią<sup>a</sup> i RVR<sup>b</sup></b>  | <75 kg = 1000 mg | 24 lub 48 tyg. | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|   | ≥75 kg = 1200 mg |                | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| <b>GT1 z wysoką wiremią<sup>a</sup> i RVR<sup>b</sup></b> | <75 kg = 1000 mg | 48 tyg.        | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|   | ≥75 kg = 1200 mg |                | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| <b>GT4 z RVR<sup>b</sup></b>                              | <75 kg = 1000 mg | 24 lub 48 tyg. | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|   | ≥75 kg = 1200 mg |                | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| <b>GT1 lub 4 bez RVR<sup>b</sup></b>                      | <75 kg = 1000 mg | 48 tyg.        | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|   | ≥75 kg = 1200 mg |                | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |

| Genotyp                                  | Dobowa dawka RBV | OI                   | Liczba tabletek po 200, 400 lub 600 mg                         |
|--|------------------|----------------------|--|
| <b>Pacjenci wcześniej leczeni</b>        |                  |                      |  |
| GT1 lub 4                                | <75 kg = 1000 mg | 48 <sup>c</sup> tyg. | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|  | ≥75 kg = 1200 mg |                      | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| GT1 (brak odpowiedzi na PegIFNα2a + RBV) | <75 kg = 1000 mg | 72 tyg.              | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|  | ≥75 kg = 1200 mg |                      | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| <b>Pacjenci z koinfekcją HIV</b>         |                  |                      |  |
| GT1                                      | <75 kg = 1000 mg | 48 tyg.              | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg (1 wieczorem) |
|  | ≥75 kg = 1200 mg |                      | 2 x 600 mg (1 rano, 1 wieczorem)                               |
| inny niż GT1                             | 800 mg           | 48 <sup>d</sup> tyg. | 2 x 400 mg (1 rano, 1 wieczorem)<br>+ 1 x 200 mg               |

- a) Niską wiremę definiowano jako ≤800 000 j.m./ml, wysoką jako >800 000 j.m./ml.  
 b) RVR definiowane jako RNA wirusa niewykrywalne w 4. i 24. tyg. leczenia.  
 c) Leczenie należy zakończyć u pacjentów, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu.  
 d) Brak dostatecznych danych dotyczących leczenia krótszego niż 48 tyg.

**Tabela 7.**  
**Zalecane schematy dawkowanie RBV w skojarzeniu z BOC [6, 9]**

| Poziom RNA wirusa  |               | Okres interwencji | Schemat leczenia   |
|--|---------------|-------------------|--|
| w 8 tyg.   | w 24 tyg.     |                   |  |
| <b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b>                                       |               |                   |  |
| niewykrywalny  | niewykrywalny | 28                | <ul style="list-style-type: none"> <li>PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV+BOC do 28 tyg.</li> </ul>  |
| wykrywalny   | niewykrywalny | 48 <sup>a</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV+BOC do 36 tyg., następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV do 48 tyg.</li> </ul>   |
| <b>Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</b>                   |               |                   |  |
| niewykrywalny  | niewykrywalny | 48                | <ul style="list-style-type: none"> <li>PegIFNα2b + RBV przez 4 tyg., następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV+BOC do 36 tyg., następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV do 48 tyg.</li> </ul>   |
| wykrywalny   | niewykrywalny |                   |  |
| <b>Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie</b> |               |                   |  |
| -  | -             | 48                | <ul style="list-style-type: none"> <li>PegIFNα2b + RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>PegIFNα2b + RBV+BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia:</li> <li>PegIFNα2b + RBV+BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFNα2b + RBV przez ostatnie 12 tygodni</li> </ul> |

a) schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie

Produkt leczniczy Copegus® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Polska Sp. z o.o. 13 grudnia 2005 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 października 2007 r. [8]

Produkt leczniczy RebetoI® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 7 maja 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 7 maja 2009 r. [9]

Produkt leczniczy Vilarib® pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał 19 stycznia 2011 r. Na podstawie decyzji z dnia 10 kwietnia 2014 r. dokonano zmiany podmiotu odpowiedzialnego na AbbVie Polska Sp. z o.o., natomiast 7 maja 2014 r. dokonano zmiany nazwy produktu leczniczego na Moderiba®. [10, 22]

Aktualnie produkty lecznicze Copegus® i Rebetol® są dostępne w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11]. Produkt Moderiba® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

#### 1.4.4. Boceprewir (Victrelis®)

BOC jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C, wywołanego zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  oraz RBV, u pacjentów dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Nie jest zalecane stosowanie boceprewiru w monoterapii. [6]

Zaleca się podawanie BOC w dawce 800 mg, doustnie, trzy razy na dobę z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską, w przypadku przyjmowania BOC bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej). Maksymalna dawka dobową wynosi 2400 mg. Schemat leczenia i czas terapii zależą od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 8).

Terapię należy przerwać, jeśli:

- w 8. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 IU/ml,
- w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 IU/ml,
- w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [6]

**Tabela 8.**  
Zalecane schematy dawkowanie BOC

| Poziom RNA wirusa  |               | Okres interwencji | Schemat leczenia   |
|--|---------------|-------------------|--|
| w 8 tyg.   | w 24 tyg.     |                   |  |
| <b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b>                     |               |                   |  |
| niewykrywalny  | niewykrywalny | 28                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV+BOC do 28 tyg.</li> </ul>   |
| wykrywalny   | niewykrywalny | 48 <sup>a</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV+BOC do 36 tyg., następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV do 48 tyg.</li> </ul> |
| <b>Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia</b> |               |                   |  |
| niewykrywalny  | niewykrywalny | 48                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV przez 4 tyg., następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV+BOC do 36 tyg., następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV do 48 tyg.</li> </ul> |
| wykrywalny   | niewykrywalny |                   |  |

| Poziom RNA wirusa  |           | Okres interwencji | Schemat leczenia  |
|--|-----------|-------------------|---|
| w 8 tyg.   | w 24 tyg. |                   |   |
| <b>Pacjenci z marskością wątroby nieleczeni i niereagujący na leczenie</b> |           |                   |   |
| –  | –         | 48                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV przez 4 tygodnie, następnie</li> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV+BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie)</li> </ul> lub w przypadku złej tolerancji leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFN<math>\alpha</math>+RBV+BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFN<math>\alpha</math>+RBV przez ostatnie 12 tygodni</li> </ul> |

a) schemat leczenia oceniano jedynie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się i wykazujących późną odpowiedź na leczenie

Produkt leczniczy Victrelis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited 18 lipca 2011 r. [6] Aktualnie produkt leczniczy Victrelis® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11].

#### 1.4.5. Telaprewir (Incivo®)

TVR, w skojarzeniu z PegIFN $\alpha$  i RBV, jest wskazany w leczeniu przewlekłego WZW C wywołanego zakażeniem GT1 HCV u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni,
- którzy byli wcześniej leczeni IFN $\alpha$  (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z RBV, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie. [7]

TVR należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z RBV oraz PegIFN $\alpha$ 2a lub 2b.

Zalecane jest podawanie TVR w dawce 1125 mg (tj. trzy tabletki po 375 mg) doustnie dwa razy na dobę, doustnie razem z jedzeniem. TVR może być również przyjmowany w dawce 750 mg (dwie tabletki po 375 mg) co 8 godzin, doustnie razem z jedzeniem. Całkowita dawka dobową wynosi 2250 mg (6 tabletek). Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 9). [7]

U pacjentów z RNA HCV >1000 j.m./ml w tyg. 4. lub tyg. 12, niezależnie od powodzenia wcześniejszego leczenia, zalecane jest przerwanie leczenia, ze względu na małe prawdopodobieństwo nastąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dodatkowo:

- u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. – jeśli stężenie RNA HCV wyniesie >1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie,
- u pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie PegIFN $\alpha$  i RBV, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu. [7]

**Tabela 9.**  
**Zalecane schematy dawkowania TVR**

| Wcześniejsza terapia                    | Wykrywalny poziom HCV RNA |            | Schemat leczenia  |
|---|---------------------------|------------|---|
|   | w 4. tyg.                 | w 12. tyg. |   |
| <b>Pacjenci bez marskości wątroby</b>   |                           |            |   |
| <b>Nieleczeni i po nawrocie choroby</b> | NIE                       | NIE        | <b>24 tygodnie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)</li> </ul> |
|   | TAK                       | TAK        | <b>48 tygodni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)</li> </ul>  |
|   | NIE                       | TAK        |   |
|   | TAK                       | NIE        |   |
| <b>Po niepowodzeniu terapii</b>         | Bez względu na wynik      |            | <b>48 tygodni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)</li> </ul>  |
| <b>Pacjenci z marskością wątroby</b>    |                           |            |   |
| <b>Nieleczeni i po nawrocie choroby</b> | Bez względu na wynik      |            | <b>48 tygodni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PegIFNα+RBV+TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFNα+RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)</li> </ul>  |

Produkt leczniczy Incivo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Janssen-Cilag International NV 19 września 2011 r. [7] Aktualnie produkt leczniczy Incivo® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11].

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Ze względu na przewlekły charakter choroby, analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [19], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej [19], której celem była ocena efektywności badanych schematów leczenia względem wymienionych wcześniej komparatorów. W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami (za wyjątkiem badania MALACHITE, w którym przeprowadzono bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji ze schematem zawierającym telaprewir). W związku z tym wnioskowanie w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie analizowanych interwencji.

W większości prac oceniających skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C pierwszorzędowym punktem końcowym jest trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12/24 tygodniach od zakończenia



terapii. SVR należy do tzw. zastępczych punktów końcowych (surogatów), gdyż opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych. SVR jest miarą skuteczności terapii, a jego uzyskanie świadczy o eliminacji wirusa z organizmu chorego, z czym wiążą się bezpośrednie konsekwencje dla chorego, co pozwala uznać SVR za klinicznie istotny punkt końcowy. SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%) [23]. Wykazano również związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją powikłań odległych, takich jak wystąpienie raka wątrobowokomórkowego czy zgonu. EMA oraz FDA rekomendują SVR jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych. Ponadto SVR stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny efektów leczenia przewlekłego WZW C. [24, 25] Analiza korelacji pomiędzy SVR12 a SVR24 przeprowadzona przez FDA wykazała, iż wyniki dla obu punktów końcowych są zbieżne, w związku z tym obecnie rekomendowanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest SVR12. [24] Z tego względu również w analizie ekonomicznej efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących SVR.

Zgodnie z wytycznymi FDA w przypadku badań oceniających skuteczność leków z grupy DAA stosowanych w schematach bez IFN nie jest konieczne przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo. W przypadku badań, w których pacjenci otrzymują DAA lub placebo, a następnie DAA, celem jest porównanie bezpieczeństwa, a nie odpowiedzi wirusologicznej. Wynika to z faktu, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo jest bliskie 0. Zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz podstawowymi zasadami EBM możliwe jest przeprowadzenie badań RCT porównujących różne schematy (różne dawki lub czas trwania terapii), jednak nie jest to konieczne do oceny skuteczności terapii. Równie dobre są badania jednoramienne typu „przed-po” oraz porównanie ich wyników do wyników uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej. [24, 25] SVR jest parametrem obiektywnym i niezależnym od pacjenta, a więc wydaje się, iż zastosowanie w badaniach metody podwójnego zaślepienia nie ma większego wpływu na uzyskane wyniki. Z drugiej strony, FDA oraz EMA podkreślają, że o ile to możliwe, powinno się dążyć do prowadzenia badań podwójnie zaślepionych, gdyż brak zaślepienia może wpływać na utratę pacjentów z badania. [24, 25]

Szczegółowy opis metodyki przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono w odrębnym dokumencie [19].

Przewlekłe WZW C oraz jego powikłania mają wpływ zarówno na długość, jak i jakość życia chorych. Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, w której efekty zdrowotne kumulowane są do jednej miary, którą stanowią lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Modelowanie przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model matematyczny *Cost-effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV* [26], który został dostosowany do warunków polskich. Model skonstruowany został w postaci dożywnotnego kohortowego modelu Markowa. Dostosowanie polskie polegało na wprowadzeniu danych kosztowych, danych dotyczących efektywności interwencji oraz

modyfikacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. W aplikacji obliczeniowej dokonano niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w raporcie polskim (takich jak wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie).

Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów:

- z przewlekłym WZW C uprzednio nieleczonych zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C po niepowodzeniu wcześniejszej terapii dwulekowej zakażonych genotypem 1 lub 4,
- z przewlekłym WZW C z współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV,
- po przeszczepie wątroby zakażonych genotypem 1.

W podstawowych randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej do względnej oceny efektywności analizowanych interwencji nie uwzględniono pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV oraz pacjentów po przeszczepie wątroby. Jako że taka subpopulacja stanowi niewielką część populacji docelowej, w analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dotyczących opłacalności interwencji w tych grupach pacjentów. Wg najnowszych danych o zapadalności WZW C w Polsce, osoby nowo zdiagnozowane z jednoczesną koinfekcją WZW B lub HIV stanowią niespełna 1,5% spośród wszystkich zdiagnozowanych z WZW C [27]. Natomiast liczbę osób otrzymujących przeszczep wątroby związany z HCV wyznaczono na 82 w 2013 roku (rozdz. 3.2) co stanowi, zakładając że wszyscy ci ludzie potrzebują leczenia, około 2,5% wszystkich leczonych w 2013 roku [28].

Dodatkowo, w definicji populacji docelowej uwzględniono ograniczenie populacji do pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali. Zawężenie to jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED], jak również zbieżne z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11]. Niemniej jednak w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie badano również pacjentów ze stopniem włóknienia wątroby F0 i w konsekwencji taki stan zdrowia pacjentów został również uwzględniony w przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że aktualnie część pacjentów bez zwłóknienia wątroby (F0) pomimo zapisów programu lekowego jest leczona przeciwwirusowo [28].

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model matematyczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby typu C w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

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

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy CUA dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu *Cost-effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV* opracowanego przez *Medicus Economics* nazywanego dalej oryginalnym modelem HCV [26].

Dostosowanie analizy do warunków polskich polegało na prowadzeniu danych kosztowych, danych dotyczących efektywności interwencji oraz modyfikacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. W aplikacji obliczeniowej dokonano

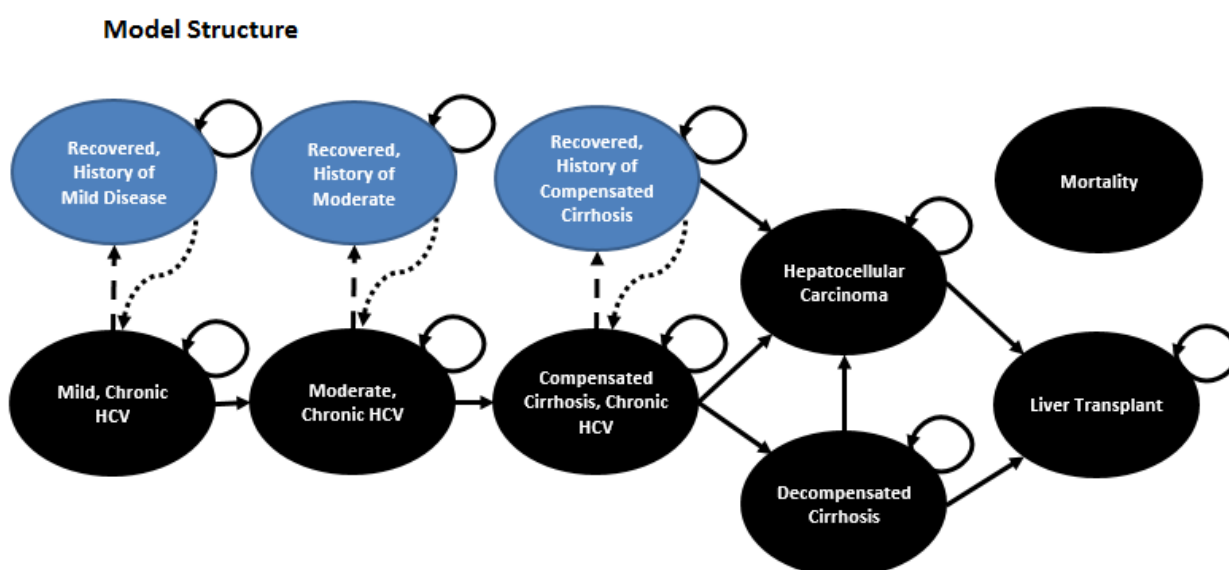
niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w raporcie polskim (taki jak wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie).

## 2.2. Struktura modelu

Skonstruowany model jest kohortowym modelem Markowa, złożonym ze stanów odzwierciedlających kolejne stadia zaawansowania zwłóknienia wątroby oraz obecności wirusa HCV. Do każdego ze stanów przypisane zostały odpowiednie koszty i efekty zdrowotne, na podstawie których określono opłacalność stosowania poszczególnych interwencji. Model opracowano w programie MS Excel® w celu zapewnienia jego przejrzystości i elastyczności.

W skonstruowanym modelu pacjenci mogą rozpocząć leczenie na jednym z trzech poziomów związanych z poziomem zwłóknienia wątroby: *mild* (odpowiadający poziomom F0 i F1 w skali METAVIR), *moderate* (poziomy F2 i F3), oraz CC - *compensated cirrhosis* (poziom F4, czyli wyrównana marskość wątroby). Następnie, zgodnie z odpowiednimi rozkładami prawdopodobieństwa, określonymi na podstawie dostępnych danych klinicznych, pacjenci pozostają w tym stanie bądź przechodzą do jednego z kolejnych stanów. W modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy przy długości cyklu wynoszącej 1 rok. Dodatkowo w modelu uwzględniono występowanie następujących zdarzeń: niewyrównana marskość wątroby (DC, ang. *decompensated cirrhosis*), rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) oraz przeszczep wątroby (LT, ang. *liver transplant*). W modelu założono, że u pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (SVR) nie następuje progresja choroby, za wyjątkiem możliwości rozwinięcia HCC u osób z CC. W każdym cyklu modelu możliwe jest przejście pacjenta do stanu *Zgon*, będącego stanem pochłaniającym.

Rysunek 1.  
Schemat struktury modelu



## 2.3. Populacja docelowa

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 1 w skali Scheuera (w obrazie histopatologicznym wątroby) lub innej równoważnej skali, z potwierdzoną obecnością genotypu 1 lub genotypu 4 wirusa HCV, z wykluczeniem pacjentów leczonych uprzednio terapią trójlekową oraz pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HBV. Dodatkowo populacja docelowa uwzględnia również pacjentów bez względu na stopień zaawansowania włóknienia wątroby z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem. W obliczeniach analizy ekonomicznej uwzględniono całkowitą populację pacjentów ze stopniem włóknienia wątroby F0 (patrz rozdz. 1.5).

W analizie uwzględniono pacjentów z genotypem 1 z wyszczególnieniem podtypów 1a i 1b oraz pacjentów z genotypem 4. Dla każdego z genotypów przeprowadzono niezależne analizy w zależności od poziomu zwłóknienia wątroby (F0-F1, F2-F3, F4) oraz historii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni i pacjenci wcześniej nieleczeni). Ponieważ wszystkie powyższe podziały zastosowano jednocześnie, uzyskano wyniki w 18 subpopulacjach pacjentów. W tabeli poniżej zebrano rozważane subpopulacje pacjentów.

Tabela 10.  
Subpopulacje pacjentów rozważane w analizie

| Genotyp/METAVIR                               | F0-F1 (łagodne zwłóknienie, <i>mild</i> ) | F2-F3 (umiarkowane zwłóknienie, <i>moderate</i> ) | F4 (marskość, CC)         |
|---|---|---|---------------------------|
| <b>Nieleczeni wcześniej (<i>Tx naive</i>)</b> |   |   |                           |
| <b>GT1a</b>                                   | GT1a, <i>mild, Tx naive</i>               | GT1a, <i>moderate, Tx naive</i>                   | GT1a, CC, <i>Tx naive</i> |
| <b>GT1b</b>                                   | GT1b, <i>mild, Tx naive</i>               | GT1b, <i>moderate, Tx naive</i>                   | GT1b, CC, <i>Tx naive</i> |
| <b>GT4</b>                                    | GT4, <i>mild, Tx naive</i>                | GT4, <i>moderate, Tx naive</i>                    | GT4, CC, <i>Tx naive</i>  |
| <b>Nieleczeni wcześniej (<i>Tx exp</i>)</b>   |   |   |                           |
| <b>GT1a</b>                                   | GT1a, <i>mild, Tx exp</i>                 | GT1a, <i>moderate, Tx exp</i>                     | GT1a, CC, <i>Tx exp</i>   |
| <b>GT1b</b>                                   | GT1b, <i>mild, Tx exp</i>                 | GT1b, <i>moderate, Tx exp</i>                     | GT1b, CC, <i>Tx exp</i>   |
| <b>GT4</b>                                    | GT4, <i>mild, Tx exp</i>                  | GT4, <i>moderate, Tx exp</i>                      | GT4, CC, <i>Tx exp</i>    |

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji badanej (2D/3D±RBV) z następującymi schematami terapeutycznymi: IFN+RBV u pacjentów z genotypem 1 i 4 oraz TVR+IFN+RBV i BOC+IFN+RBV u pacjentów z genotypem 1. Opis poszczególnych interwencji, w tym dawkowania przedstawiono w rozdziałach 1.3 i 1.4. Schematy terapeutyczne uwzględnione w analizie są zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktu leczniczego oraz z aktualnym programem lekowym leczenia WZW C, jak również projektem programu lekowego leczenia WZW C terapią bezinterferonową. Zastosowany

w modelu czas trwania terapii dla poszczególnych populacji uwzględnionych w obliczeniach przedstawiono w rozdziale 3.5.

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ponieważ leczenie przewlekłego WZW C jest finansowane w ramach programu lekowego, koszty leków związane z terapią przeciwwirusową ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego. Współpłacenie świadczeniobiorcy następuje więc wyłącznie w przypadku leczenia działań niepożądanych oraz dla kosztów związanych z aktualnym stanem zdrowia.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Przewlekłe WZW C jest chorobą rozwijającą się względnie powoli. Zwłóknienie i, co za tym idzie, marskość wątroby są stanami nieodwracalnymi (za wyjątkiem przeszczepu wątroby) i pociągają za sobą konsekwencje zdrowotne w postaci zmniejszenia długości i jakości życia pacjentów. W związku z tym dożywni horyzont czasowy uznano za najbardziej uzasadniony.

## 2.7. Efekty zdrowotne

Efektywność interwencji oceniano za pomocą danych na temat trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) zdefiniowanej jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12/24 tygodniach od zakończenia terapii. Podejście takie jest zgodne z podejściem w oryginalnym modelu HCV [26], jak również z metodyką przeprowadzonej analizy klinicznej [19].

W przypadku pacjentów z GT1 określono prawdopodobieństwo interwencji bazowej, a dla pozostałych interwencji efektywność określono na podstawie wartości odpowiednich ilorazów szans (OR, ang. *odds ratio*), uzyskanych w przeprowadzonym na potrzeby analizy klinicznej porównaniu pośrednim metodą MTC (ang. *mix treatment comparison*). Tam, gdzie było to możliwe, za interwencją bazową przyjmowano interwencję porównywaną (terapię 3D±RBV). Takie postępowanie przyjęto w przypadku porównania pacjentów wcześniej nieleczonych GT1.

W przypadku porównania w populacji pacjentów z GT1 wcześniej leczonych zastosowanie współczynników OR do interwencji ocenianej powodowało znaczące zniżenie efektywności komparatorów uwzględnionych w analizie w porównaniu do wartości raportowanych w badaniach klinicznych (jest to spowodowane faktem, iż prawdopodobieństwo bazowe jest bliskie 100%, zaś w takim przypadku nawet nieznaczne odchylenia w wartości prawdopodobieństwa bazowego powodują znaczne zmiany w prawdopodobieństwie komparatorów). W związku z tym dla pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych jako interwencją bazową przyjęto telaprewir (ponieważ jedynie dla tej

interwencji odnaleziono badania bezpośrednio porównujące ją z interwencją ocenianą), a wartości OR z analizy klinicznej przekształcono tak, aby odpowiadały wartościom względem telaprewiru).

W przypadku porównania w populacji pacjentów z GT4 nie odnaleziono badań pozwalających na pośrednie porównanie analizowanych interwencji za pomocą zaawansowanych metod statystycznych. W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie wartości bezpośrednio raportowanych w badaniach, bez uwzględnienia dostosowania i wyznaczenia względnej efektywności. W konsekwencji w analizie ekonomicznej również nie uwzględniono wartości względnych i do obliczeń zastosowano bezwzględne wartości prawdopodobieństw niezależnie dla każdej z analizowanych interwencji. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi FDA i EMA (rozdz. 1.5).

Bezpieczeństwo interwencji oceniono na podstawie danych przedstawionych w opracowanej analizie klinicznej. W obliczeniach uwzględniono ciężkie działania niepożądane, dla których wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania oraz związane z względnie wysokimi kosztami leczenia, a zatem takie, których występowanie w istotny sposób może doprowadzić do występowania różnic w opłacalności interwencji. Finalnie do analizy włączono dane dotyczące następujących działań niepożądanych:

- anemia,
- neutropenia,
- nudności,
- świąd,
- wysypka.

Szczegółowe dane dotyczące efektywności interwencji przedstawiono w rozdziale 3.2, zaś omówienie danych dotyczących bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 3.4.

Ze względu na strukturę modelu do celów analizy niezbędne było również uwzględnienie średniego czasu trwania terapii dla poszczególnych interwencji. W celu wyznaczenia tych wartości dla terapii IFN+RBV w GT1 wykorzystano odnalezione dane polskie, dla terapii BOC wykorzystano szczegółowe dane z badań klinicznych odnalezionych w opublikowanej analizie HTA dla tego leku, natomiast w pozostałych przypadkach przyjęto metodykę zastosowaną w oryginalnym modelu HCV. Szczegółowy opis danych przedstawiono w rozdziale 3.5.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu określono na podstawie danych odnalezionych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych (opis przeszukania przedstawiono w rozdziale 14.2.2). Dodatkowo w analizie uwzględniono również spadek jakości życia związany z terapią przewlekłego WZW C, różny dla analizowanych interwencji. Dane określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Ze względu na fakt, iż w oryginalnym modelu HCV i w polskiej analizie klinicznej dane dotyczące spadku jakości życia związanego z leczeniem określono na podstawie tych samych źródeł danych oraz autorzy oryginalnego modelu mieli dostęp do bardziej szczegółowych danych z badań klinicznych



oceniających efektywność analizowanej interwencji, finalnie w analizie ekonomicznej nie ingerowano w dane dotyczące spadku jakości życia związanego z leczeniem.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz spadku jakości życia związanego z leczeniem WZW C przedstawiono w rozdziale 3.6.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych (anemia, nudności, neutropenia, świąd, wysypka,),
- koszty przypisane do aktualnego stanu zdrowia pacjenta niezwiązane z lekami przeciwwirusowymi, w tym koszty przeszczepów.

Cenę terapii 3D oraz 2D uzyskano od Zamawiającego. Ceny komparatorów (PegIFN $\alpha$ , TVR, BOC) określono na podstawie wykazu leków refundowanych [11].

Koszty terapii RBV do połowy 2012 roku były wliczane do kosztów interferonów (zgodnie z informacją zawartą w terapeutycznych programach zdrowotnych [29]). W aktualnie obowiązującym programie lekowym informacja taka nie jest umieszczona, co więcej, preparaty RBV (Copegus<sup>®</sup> i Rebetol<sup>®</sup>) dostępne są na wykazie leków refundowanych i dostępne są dane dotyczące refundacji tych preparatów. Analizując dane o wielkości refundacji poszczególnych leków [30] i porównując wartość refundacji z liczbą zrefundowanych opakowań RBV uzyskano bardzo mały koszt opakowania RBV (sprzeczny z wysokimi cenami preparatów prezentowanymi na wykazie leków refundowanych). Z tego względu w analizie finalnie nie uwzględniono kosztów RBV ponoszonych przez płatnika publicznego. Szczegółowe zestawienie kosztów rybawiryny ponoszonych aktualnie przez płatnika publicznego wynikających z wyceny leku oraz z danych dotyczących wielkości refundacji przedstawiono w rozdziale 14.3. [REDACTED]

Koszty monitorowania terapii określono w oparciu o aktualne dane dotyczące wyceny świadczeń w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C” [11].

Wartości pozostałych kategorii kosztowych (koszty leczenia działań niepożądanych, koszty przypisane do stanu zdrowia pacjentów niezwiązane z lekami przeciwwirusowymi) uzyskano z polskiego badania Kaczor 2012 [31], analizy ekonomicznej dla TVR [32] oraz innych analiz ekonomicznych [33, 34] opublikowanych na stronach AOTM. Dane kosztowe uzyskane z powyższych źródeł zostały przeskalowane do grudnia 2014 uwzględniając wartość współczynnika inflacji publikowaną przez GUS [35]. Krytyczna ocena badania Kaczor 2012 została zaprezentowana w rozdziale 14.6.



Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w rozdziale 3.7.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM [21] oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [36].

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

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

## 2.11. Korekta połowy cyklu

W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu HCV.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [37]

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

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje 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 500 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cenę progową. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ilorazu szans przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. SVR), prawdopodobieństw przejść, użyteczności (za wyjątkiem stanów umiarkowanego zwłóknienia i CC) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności dla stanów umiarkowanego zwłóknienia wątroby i CC przyjęto rozkład lognormalny, z którego losowano proporcję danego stanu zdrowia do stanu łagodnego zwłóknienia, co uwzględnia spadek użyteczności związany z postępowaniem zwłóknienia wątroby; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, wobec czego jest odpowiedni do losowania proporcji dwóch liczb dodatnich;
- dla parametrów kosztowych związanych ze stanami zdrowia oraz działaniami niepożądanymi przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności terapii w genotypie 1a i 1b:
  - na podstawie porównania pośredniego (scenariusz 0),
  - wprost z badań klinicznych (scenariusz 1),
- długości trwania terapii:
  - w uwzględnieniu wcześniejszego przerywania terapii (scenariusz 0),
  - czas trwania terapii zgodny z programem lekowym (scenariusz 2),
- użyteczności stanów zdrowia:
  - na podstawie Wright 2006 (scenariusz 0),
  - na podstawie Chong 2003 (scenariusz 3),
- użyteczności związanej z terapią:
  - zgodnie z oryginalnym modelem (scenariusz 0),
  - brak zmiany użyteczności w trakcie leczenia (scenariusz 4),
- kosztów stanów zdrowia:
  - na podstawie Kaczor 2012 oraz analizy ekonomicznej dla TVR (scenariusz 0),
  - wartości minimalne (scenariusz 5a),
  - wartości maksymalne (scenariusz 5b),
- naturalny przebieg choroby:
  - wartości bazowe w oryginalnym modelu (scenariusz 0),
  - wartości minimalne w oryginalnym modelu (scenariusz 6a),
  - wartości maksymalne w oryginalnym modelu (scenariusz 6b),
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych:
  - 3,5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 0),
  - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 7a),
  - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 7b),
  - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 7c).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

## 3. DANE ŹRÓDŁOWE

### 3.1. Charakterystyka populacji

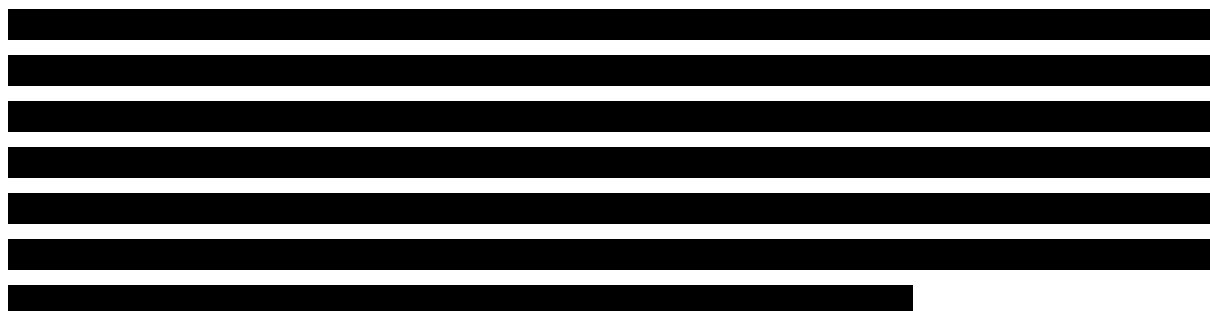
#### 3.1.1. Wprowadzenie

Na potrzeby analizy konieczne było określenie wartości początkowych następujących parametrów charakteryzujących uwzględnioną populację docelową:

- wiek chorych z przewlekłym WZW C (do określenia śmiertelności),
- odsetek mężczyzn wśród osób z przewlekłym WZW C (do określenia śmiertelności),
- poziom zwłóknienia choroby (do określenia średnich wyników analizy niezależnych od poziomu zwłóknienia możliwych do wygenerowania w pliku obliczeniowym analizy).

Ze względu na strukturę modelu wartości powyższych parametrów zostały wyznaczone osobno dla pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni w związku z WZW C.

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z polskich badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline i zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej. Strategię przeszukania zastosowaną w wymienionych bazach danych przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.2.3).



#### 3.1.2. Wiek

Na potrzeby obliczeń uwzględniono dane z badań, w których bezpośrednio raportowano średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C z podziałem na pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów wcześniej leczonych. Ze względu na czas trwania terapii prawdopodobnym jest, że średni wiek pacjentów wcześniej leczonych będzie wyższy, niż w grupie wcześniej nieleczonych. Odnaleziono 5 badań spełniających to kryterium. [REDACTED]

[REDACTED]. W poniższej tabeli przedstawiono dane z poszczególnych badań.

Tabela 11.  
Wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach

| Badanie                              | Liczba osób   | Średni wiek   | Uwagi                      |
|--------------------------------------|---------------|---------------|----------------------------|
| <b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b> |               |               |                            |
| [REDAKTOWANE]                        | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]              |
| Bura 2012 [39]                       | 169           | 41,30         | -                          |
| Juszczuk 2005 [40, 41]               | 338           | 39,00         | -                          |
| Kaczor 2012 [42]                     | 277           | 49,00         | Kobiety, tylko genotyp 1   |
|                                      | 309           | 44,00         | Mężczyźni, tylko genotyp 1 |
| Zarębska-Michaluk 2010 [43]          | 340           | 41,80         | -                          |
| Ząbek 2013 [44]                      | 91            | 48,00         | Tylko genotyp 1            |
| <b>Pacjenci wcześniej lečení</b>     |               |               |                            |
| [REDAKTOWANE]                        | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]              |
| Kaczor 2012 [42]                     | 91            | 53,00         | Kobiety, tylko genotyp 1   |
|                                      | 136           | 49,00         | Mężczyźni, tylko genotyp 1 |

Wyniki dwóch spośród dostępnych badań ([REDAKTOWANE] Kaczor 2012) pozwalają na bezpośrednie porównanie średniego wieku w obu analizowanych podgrupach pacjentów. Raportowane wartości wskazują na niższy wiek chorych, którzy nie byli dotychczas lečení. Dodatkowo potwierdzają to wyniki badania Juszczuk 2005, w którym początkowy wiek w grupie pacjentów wyłącznie nieleczonych jest niższy niż w grupie pacjentów uwzględniających wszystkich chorych. A zatem stosownym jest przyjęcie różnego początkowego wieku w analizowanych podgrupach.

Finalnie w obliczeniach wykorzystano dane wyłącznie z [REDAKTOWANE] oraz badania Kaczor 2012, ze względu na fakt, iż tylko w tych badaniach prezentowano pełen zestaw wartości. Wyznaczony na tej podstawie średni początkowy wiek chorych w obu grupach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.  
Wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie

| Parametr                         | Pacjenci wcześniej nieleczeni | Pacjenci wcześniej lečení |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Początkowy wiek pacjentów [lata] | 46,00                         | 49,91                     |

### 3.1.3. Odsetek mężczyzn

Dane pozwalające wyznaczyć odsetek mężczyzn w badanej grupie raportowano łącznie w 14 badaniach. Wyniki dwóch z nich wykluczono z dalszej analizy ze względu na fakt, że uwzględnione grupy pacjentów stanowią najprawdopodobniej podgrupy z innych badań (Juszczuk 2004 [45], Mach

2012 [46]).

Szczegółowe wartości z poszczególnych badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach

| Badanie                              | Liczba osób | Liczba mężczyzn | Odsetek |
|--------------------------------------|-------------|-----------------|---------|
| <b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b> |             |                 |         |
|                                      |             |                 |         |
| Bura 2012 [39]                       | 169         | 99              | 58,58%  |
| Domagalski 2013 [47]                 | 174         | 96              | 55,17%  |
| Juszczik 2005 [40, 41]               | 338         | 223             | 65,98%  |
| Kaczor 2012 [42]                     | 586         | 309             | 52,73%  |
| Zarębska-Michaluk 2010 [43]          | 340         | 206             | 60,59%  |
| Ząbek 2013 [44]                      | 91          | 40              | 43,96%  |
| <b>Pacjenci wcześniej leczeni</b>    |             |                 |         |
|                                      |             |                 |         |
| Juszczik 2005 <sup>a</sup> [40, 41]  | 128         | 95              | 74,22%  |
| Kaczor 2012 [42]                     | 227         | 136             | 59,91%  |
| <b>Pozostałe badania</b>             |             |                 |         |
| Adamek 2007 [48]                     | 210         | 134             | 63,81%  |
| Chlabicz 2008 [49]                   | 179         | 118             | 65,29%  |
| Doszyn 2013 [50]                     | 72          | 53              | 73,61%  |
| Juszczik 2005 [40, 41]               | 466         | 318             | 68,24%  |
| Kozłowski 2012 [51]                  | 923         | 544             | 58,94%  |
| Kuśnierz-Cabała 2010 [52]            | 99          | 55              | 55,56%  |
| Mach 2011 [46]                       | 260         | 162             | 62,31%  |

a) obliczenia własne

W większości z odnalezionych badań liczba mężczyzn z przewlekłym WZW C jest wyższa, niż liczba kobiet. Jedynie w jednym badaniu odsetek mężczyzn był niższy niż 50%. Na podstawie danych z trzech badań możliwe jest porównanie odsetka mężczyzn pomiędzy podgrupą pacjentów dotychczas nieleczonych oraz leczonych wcześniej. W każdym z nich wyższy odsetek mężczyzn raportowano w grupie chorych wcześniej leczonych. Nie udało się znaleźć przyczyny zaobserwowanej rozbieżności.

Finalnie w obliczeniach wykorzystano dane z [redacted] oraz z badań Juszczik 2005 i Kaczor 2012, ze względu na fakt, iż te źródła danych raportują wartości dla obu rozważanych podgrup pacjentów. Warto podkreślić, że odsetki w pozostałych badaniach nie różnią się w sposób istotny od wartości z badań uwzględnionych w analizie. Wyznaczone na potrzeby analizy wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 14.  
Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie

| Parametr         | Pacjenci wcześniej nieleczeni [n/N; (%)] | Pacjenci wcześniej leczeni [n/N; (%)] |
|------------------|--|---------------------------------------|
| Odsetek mężczyzn |  |                                       |

### 3.1.4. Poziom zwłóknienia choroby

Dane dotyczące poziomu zwłóknienia wątroby zaczerpnięto z przeprowadzonej równoległej analizy wpływu na budżet [28]. Poniżej przedstawiono odnalezione dane finalnie uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Tabela 15.  
Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach

| Badanie                              | Liczba osób | Poziom zwłóknienia choroby |        |        |        |        |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------|--------|--------|--------|--------|
|                                      |             | F0                         | F1     | F2     | F3     | F4     |
| <b>Pacjenci wcześniej nieleczeni</b> |             |                            |        |        |        |        |
|                                      |             |                            |        |        |        |        |
| Juszczyk 2005 [40, 41]               | 288         | 6,30%                      | 34,70% | 40,60% | 14,20% | 4,20%  |
| Kaczor 2012 <sup>a</sup> [42]        | 489         | 3,96%                      | 30,69% | 33,66% | 17,82% | 13,86% |
| <b>Pacjenci wcześniej leczeni</b>    |             |                            |        |        |        |        |
|                                      |             |                            |        |        |        |        |
| Juszczyk 2005 <sup>b</sup> [40, 41]  | 98          | 2,77%                      | 24,56% | 34,83% | 23,75% | 14,10% |
| Kaczor 2012 <sup>a</sup> [42]        | 205         | 5,05%                      | 26,26% | 31,31% | 22,22% | 15,15% |

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

b) obliczenia własne na podstawie danych o pacjentach wcześniej nieleczonych i pacjentach ogółem

W dostosowywanym modelu dokonano podziału pacjentów z przewlekłym WZW C ze względu na poziom zwłóknienia wątroby do jednej z trzech następujących grup:

- łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1),
- umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3),
- marskość wątroby (F4).

W wariacie podstawowym analizy przeprowadzono obliczenia w subpopulacjach pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz z marskością wątroby. W pliku obliczeniowym analizy umożliwiono uzyskanie wyników dla średniego poziomu zwłóknienia wątroby zgodnie z rozkładem uzyskanym jako średnia ważona z badań zaprezentowanych powyżej.



Tabela 16.

Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie

| Wariant analizy               | Poziom zwłóknienia wątroby |                     |               |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------|
|                               | Łagodny (F0-F1)            | Umiarkowany (F2-F3) | Marskość (F4) |
| Pacjenci wcześniej nieleczeni | 37,60%                     | 51,66%              | 10,74%        |
| Pacjenci wcześniej leczeni    | 28,70%                     | 54,15%              | 17,15%        |

### 3.2. Prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami zdrowia

Przewlekłe WZW C związane jest z możliwością wystąpienia powikłań choroby takich jak: wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC) czy rak wątrobowokomórkowy (HCC). Dodatkowo WZW C może prowadzić do konieczności przeprowadzenia transplantacji wątroby. W skonstruowanym oryginalnym modelu HCV wyróżniono szereg stanów zdrowia, w jakich może znajdować się pacjent. W naturalnym przebiegu choroby pacjent z czasem może zmienić stan zdrowia, w którym się znajduje. W przeprowadzonej analizie ekonomicznej przyjęto prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zdrowia zgodnie z wartościami wykorzystanymi w oryginalnym modelu HCV [26] (poza prawdopodobieństwem przejścia do stanu przeszczepu wątroby, które oceniono na podstawie polskich danych, opis poniżej). Przeprowadzono również analizy wrażliwości w tym zakresie, w których wykorzystano wartości minimalne (scenariusz 6a) oraz maksymalne (scenariusz 6b) dla rozważanych prawdopodobieństw (wartości z oryginalnego modelu HCV). W przypadku braku źródeł danych dla wartości skrajnych w oryginalnym modelu zastosowano zwiększenie/zmniejszenie prawdopodobieństwa o 20%. W celu zachowania spójności takie same zmiany zastosowano do polskich parametrów dotyczących przeszczepu wątroby.

W analizie podstawowej wykorzystano prawdopodobieństwa przejść opisane w badaniu Shepherd 2007. Prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami zwłóknienia wątroby odnoszą się do pacjentów, którzy w czasie terapii przeciwwirusowej nie uzyskali odpowiedzi SVR. Dla pacjentów bez marskości wątroby, którzy uzyskali SVR przyjęto, że SVR jest tożsame z wyleczeniem (o ile nie wystąpił nawrót choroby). Ponadto założono, że pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, którzy uzyskali SVR, mają podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w porównaniu do osób zdrowych. W modelu powyższe przejście określono jako „Recovered, no HCV, History of Severe Fibrosis (CC) to HCC”. W analizie nie rozważono możliwości samoistnego wyleczenia pacjentów z przewlekłym WZW C. Wynika to z faktu, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo jest bliskie 0 [19].

## Przeszczep wątroby

W celu określenia prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu wątroby wykorzystano polskie dane dostępne w biuletynie Poltransplantu [53] oraz dane o liczbie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu (a więc z pacjentów z DC lub HCC).

W corocznych sprawozdaniach Poltransplantu raportowana jest liczba przeszczepów wątroby oraz liczba oczekujących na przeszczep. Do roku 2009 w raportach wyszczególniano także wskazania do przeprowadzenia przeszczepu, m.in. HCV, HCV+HCC, HCC. Z danych z lat 2005–2009 wynika, że co czwarty pacjent, u którego wykonano przeszczep, zakażony jest HCV. Jedynie u kilku procent pacjentów wskazaniem jest HCV+HCC (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu

| Rok            | Liczba oczekujących | Liczba przeszczepów | Wskazanie |         | Odsetek pacjentów ze wskazaniem |              |
|----------------|---------------------|---------------------|-----------|---------|---------------------------------|--------------|
|                |                     |                     | HCV±inne  | HCV+HCC | HCV±inne                        | HCV+HCC      |
| 2013           | 553                 | 336                 | -         | -       | -                               | -            |
| 2012           | 614                 | 328                 | -         | -       | -                               | -            |
| 2011           | 530                 | 300                 | -         | -       | -                               | -            |
| 2010           | 515                 | 237                 | -         | -       | -                               | -            |
| 2009           | 441                 | 236                 | 95        | 18      | 21,54%                          | 4,08%        |
| 2008           | 439                 | 245                 | 50        | 6       | 20,41%                          | 2,45%        |
| 2007           | 420                 | 196                 | 47        | 5       | 23,98%                          | 2,55%        |
| 2006           | 417                 | 200                 | 45        | 2       | 22,50%                          | 1,00%        |
| 2005           | 399                 | 212                 | 87        | 8       | 21,80%                          | 2,01%        |
| <b>Średnia</b> | -                   | -                   | -         | -       | <b>22,05%</b>                   | <b>2,42%</b> |

W latach 2005 i 2009 raportowana liczba pacjentów w poszczególnych wskazaniach odnosiła się do liczby pacjentów oczekujących na przeszczep, natomiast w latach 2006–2008 liczba pacjentów w poszczególnych wskazaniach odnosi się do liczby pacjentów, u których przeszczep wykonano

Na podstawie danych z lat 2005–2009 oszacowano średni odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep we wskazaniu HCV (HCV+HCC). Przyjęto że w kolejnych latach udział pacjentów ze wskazaniem HCV (HCV+HCC) jest taki, jak wyznaczona wartość średnia. Otrzymano w ten sposób, że w 2013 roku 82 osoby przeszły przeszczep wątroby we wskazaniu WZW C (z czego 8 osób to pacjenci z HCC). W analizie założono, że przeszczep wątroby można przeprowadzić jedynie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub z rakiem wątrobowokomórkowym. W celu określenia odpowiednich prawdopodobieństw przeprowadzenia przeszczepu wątroby wykorzystano wyznaczoną powyżej liczbę pacjentów z DC i HCC, którzy otrzymali przeszczep oraz całkowitą liczbę osób kwalifikujących się do przeszczepu w 2013 roku. Liczbę osób w Polsce z DC i HCC uzyskano na podstawie wartości raportowanych w odnalezionej publikacji Flisiak 2015 [54] (1590 osób z DC oraz 780 osób z HCC). Wartości prawdopodobieństw przejść wykorzystanych w analizie przedstawiono poniżej.

**Tabela 18.**  
**Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C**

| Stan zdrowia | Liczba pacjentów z Polsce w 2013 roku | Liczba przeszczepów wątroby | Prawdopodobieństwo przeszczepu |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| DC           | 1590                                  | 74                          | 4,66%                          |
| HCC          | 780                                   | 8                           | 1,04%                          |

## Śmiertelność ogólna

W każdym z rozważanych stanów zdrowia może nastąpić zgon pacjenta z przyczyn innych niż wątrobowe. Zgon z przyczyn wątrobowych jest modelowany niezależnie, dlatego w celu wyznaczenia śmiertelności niezwiązanej z wątrobą wykorzystano ogólną śmiertelność raportowaną przez GUS w postaci tablic trwania życia [55]. Ponieważ śmiertelność ogólna różni się u kobiet i u mężczyzn, a rozkład płci w przewlekłym WZW typu C jest inny niż w populacji ogólnej, dane dotyczące śmiertelności kobiet i mężczyzn z populacji ogólnej zważono odsetkiem wyznaczonym w ramach niniejszej analizy (rozdz. 3.1.3). Uzyskano w ten sposób śmiertelność ogólną dla każdego wieku, dodatkowo przyjęto założenie, że maksymalny wiek pacjenta może wynieść 100 lat, co jest równoważne dożywotniemu horyzontowi czasowemu (rozdz. 2.6). Polskie tablice trwania życia wykorzystane w modelu przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.5).

## Zestawienie danych

W poniższej tabeli przedstawiono wartości prawdopodobieństw przejść między stanami wykorzystanych w obliczeniach analizy.

**Tabela 19.**  
**Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu**

| Stan wyjściowy                       | Stan końcowy                   | Prawdopodobieństwo roczne | Scenariusz 6a (wartości minimalne) | Scenariusz 6b (wartości maksymalne) | Źródło  |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Progresja zwłóknienia wątroby</b> |                                |                           |                                    |                                     |   |
| WZW C, łagodne zwłóknienie           | WZW C, umiarkowane zwłóknienie | 2,50%                     | 1,30%                              | 3,70%                               | Wright 2006, Shepherd 2007                                |
| WZW C, umiarkowane zwłóknienie       | CC                             | 3,70%                     | 1,60%                              | 5,80%                               | Wright 2006, Shepherd 2007                                |
| <b>Progresja choroby</b>             |                                |                           |                                    |                                     |   |
| Wyleczony, z historią CC             | HCC                            | 1,23%                     | 0,28%                              | 2,18%                               | Cardoso 2010  |
| CC                                   | DC                             | 3,90%                     | 2,90%                              | 4,90%                               | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |

| Stan wyjściowy                                  | Stan końcowy                      | Prawdopodobieństwo roczne   | Scenariusz 6a (wartości minimalne) | Scenariusz 6b (wartości maksymalne) | Źródło  |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| CC  | HCC (pierwszy rok)                | 1,40%                       | 0,40%                              | 2,40%                               | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |
| DC  | HCC (pierwszy rok)                | 1,40%                       | 0,40%                              | 2,40%                               | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |
| <b>Przeszczep wątroby</b>                       |                                   |                             |                                    |                                     |   |
| DC  | Przeszczep wątroby (pierwszy rok) | 4,66%                       | 3,73%                              | 5,59%                               | Poltransplant [53], Flisiak 2015 [54]                     |
| HCC   | Przeszczep wątroby (pierwszy rok) | 1,04%                       | 0,83%                              | 1,25%                               | Poltransplant [53], Flisiak 2015 [54]                     |
| <b>Zgon związany z chorobami wątroby</b>        |                                   |                             |                                    |                                     |   |
| DC  | Zgon                              | 13,00%                      | 12,00%                             | 14,00%                              | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |
| Przeszczep wątroby                              | Zgon                              | 15,00%                      | 12,00%                             | 18,00%                              | Hartwell 2011   |
| Po przeszczepie wątroby                         | Zgon                              | 5,70%                       | 4,56%                              | 6,84%                               | Shepherd 2007   |
| HCC (pierwszy rok)                              | Zgon                              | 43,00%                      | 40,00%                             | 46,00%                              | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |
| HCC (kolejne lata)                              | Zgon                              | 43,00%                      | 40,00%                             | 46,00%                              | Fattovich 1997; Wright 2006; Hartwell 2011; Shepherd 2007 |
| <b>Śmiertelność ogólna</b>                      |                                   |                             |                                    |                                     |   |
| Wszystkie z wyjątkiem zgon                      | Zgon                              | Zależne od aktualnego wieku | -                                  | -                                   | Tablice trwania życia opublikowane przez GUS              |
| <b>Reinfekcja</b>                               |                                   |                             |                                    |                                     |   |
| Wyleczony, z historią łagodnego zwłóknienia     | WZW C, łagodne zwłóknienie        |                             |                                    |                                     |   |
| Wyleczony, z historią umiarkowanego zwłóknienia | WZW C, umiarkowane zwłóknienie    | 1,00%                       | 0,00%                              | 2,00%                               | Opinia eksperta (oryginalny model)                        |
| Wyleczony, z historią CC                        | CC                                |                             |                                    |                                     |   |

### 3.3. Efektywność interwencji

#### 3.3.1. Wprowadzenie

Efektywność ocenianych interwencji określono na podstawie danych z przeprowadzonej analizy klinicznej [19]. W przypadku pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych określono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla terapii 3D oraz ilorazy szans (OR) dla pozostałych interwencji wyznaczone względem terapii 3D (uwzględniono bezpośrednie dane z analizy klinicznej). Dla pacjentów z GT1 wcześniej leczonych określono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla terapii TVR oraz wartości OR dla pozostałych interwencji wyznaczone względem TVR (dane z analizy klinicznej, przedstawiające OR względem terapii 3D, przeliczono w odpowiedni sposób). Dla pacjentów z GT4 dla poszczególnych interwencji prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie określono bezpośrednio z badań klinicznych. Uzasadnienie przyjętej metodyki przedstawiono w rozdziale 2.7. Do obliczeń przyjęto efektywność z terapii o odpowiedniej długości terapii do odpowiednich populacji (zgodnie z ChPL, m.in. 48 tyg. BOC dla osób z CC), chociaż nie zawsze badania włączone do porównania pośredniego były przeprowadzone na odpowiednich populacjach.

Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla następujących grup pacjentów:

- pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1a,
- pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1b,
- pacjenci wcześniej leczeni z genotypem 1.

Ponieważ w porównaniu pośrednim wyróżniono terapie 3D oraz 3D+RBV (12 oraz 24 tygodniową) oraz terapię BOC+IFN+RBV z czasem trwania BOC 32 i 44 tygodni (tylko dla pacjentów wcześniej leczonych), do analizy w odpowiednich populacjach pacjentów włączono te terapie, które są zgodnie z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

W wyniku porównania pośredniego otrzymano wartości OR pomiędzy ocenianymi interwencjami. Na podstawie odpowiednich współczynników OR oraz bazowego prawdopodobieństwa dla jednej z interwencji uzyskano efektywności dla pozostałych terapii.

W analizie wrażliwości wykorzystano dane uzyskane bezpośrednio z badań włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowy opis metodyki i danych przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3).

#### **Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem IL 28 T/T**

Zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia skojarzonego IFN, RBV i TVR lub BOC spośród pacjentów uprzednio nieleczonych kwalifikują się chorzy, u których stwierdza się zwłóknienie w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera oraz wystąpienie genotypu rs 12979860 IL 28 T/T. W przeprowadzonej analizie klinicznej nie oceniano częstości uzyskania SVR w podgrupie pacjentów z genotypem IL 28 T/T. Odpowiednich danych szukano w opublikowanych analizach dotyczących

leczenia przewlekłego WZW C dostępnych na stronach AOTM. Zawężenie uwzględniające genotyp IL 28 T/T dotyczy terapii TVR oraz BOC, w związku z powyższym skupiono się na analizach przeprowadzonych dla tych interwencji. Odnaleziono dwie analizy: dla preparatu Incivo® (TVR) oraz dla preparatu Victrelis® (BOC) [56]. W poniższej tabeli przedstawiono wartości skuteczności terapii trójlekowych oszacowane w powyższych analizach.

**Tabela 20.**  
Skuteczność terapii trójlekowych w podgrupie pacjentów z genotypem IL 28 T/T

| Schemat leczenia          | Odsetek pacjentów uzyskujących SVR |                            |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                           | Genotyp T/T                        | Wszyscy                    |
| TVR+IFN+RBV               | 16/22 (73%)                        | 152/213 (71%) <sup>a</sup> |
|                           |                                    | 118/149 (79%) <sup>b</sup> |
| BOC+IFN+RBV (24 tyg. BOC) | 23/42 (55%)                        | 233/368 (63%)              |
| BOC+IFN+RBV (44 tyg. BOC) | 26/44 (59%)                        | 242/366 (66%)              |

a) pacjenci z WZW C i genotypem 1a, b) pacjenci z WZW C i genotypem 1b

Odsetek pacjentów uzyskujących SVR nie różni się znacznie między podgrupą pacjentów z genotypem IL 28 T/T a ogólnie pacjentami z WZW C. Należy także podkreślić, że nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności terapii trójlekowych w populacji ściśle odpowiadającej kryteriom programu (tj. z jednoczesnym wystąpieniem genotypu IL 28 T/T oraz włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera). Biorąc pod uwagę powyższe czynniki w niniejszej analizie nie uwzględniono rozróżnienia skuteczności terapii BOC i TVR w zależności od podgrupy pacjentów względem genotypu IL 28 T/T.

### 3.3.2. Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1a

Table content is redacted with black bars.

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |

### 3.3.3. Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1b

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |
| [REDACTED] |            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] |            |            |            |            |            |

### 3.3.4. Pacjenci wcześniej leczeni z genotypem 1 (1a i 1b)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

### 3.3.5. Pacjenci z genotypem 4

W przypadku pacjentów z genotypem 4 możliwymi opcjami terapeutycznymi są terapia 2D+RBV oraz IFN+RBV. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących te dwie opcje terapeutyczne w genotypie 4, w analizie wykorzystano dane bezpośrednio z badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Odnalezione badania pozwoliły na wyróżnienie subpopulacji osób wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych [Redacted]

W przypadku terapii IFN+RBV, uzyskane z badań prawdopodobieństwa zastosowano dla wszystkich pacjentów niezależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Podejście to może zawyżać efektywność IFN+RBV wśród osób z CC, gdyż dla innych populacji w grupie pacjentów z CC jest ono niższe niż w grupie pacjentów bez CC, jednak stanowi ono podejście konserwatywne. Wykorzystane wartości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 24.  
Pacjenci z genotypem 4 – SVR

| Zwłóknienie wątroby | Pacjenci wcześniej nieleczeni |         | Pacjenci wcześniej leczeni |         |
|---------------------|-------------------------------|---------|----------------------------|---------|
|                     | 2D+RBV                        | IFN+RBV | 2D+RBV                     | IFN+RBV |
| Łagodne/umiarkowane | [Redacted]                    | 56,38%  | [Redacted]                 | 8,70%   |
| Marskość wątroby    | [Redacted]                    |         | [Redacted]                 |         |

### 3.4. Bezpieczeństwo interwencji

Terapia przeciwwirusowa powodować może szereg działań niepożądanych (AE, ang. *adverse events*). W szczególności ciężkie działania niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) są istotne do



uwzględnienia w analizie, jako że mogą pociągać za sobą znaczne koszty, a nawet powodować przerwanie terapii. W oryginalnym modelu HCV uwzględniono 5 działań niepożądanych, którym przypisano koszty leczenia. Ewentualne przerwanie terapii związane z wystąpieniem AE uwzględnione zostało w czasie trwania terapii i opisano w kolejnym rozdziale. W niniejszym dostosowaniu uwzględniono wyłącznie SAE, ponieważ jedynie dla ciężkich działań niepożądanych stosowane leczenie jest kosztochłonne.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Na podstawie wyników tego porównania wybrano te kosztochłonne AE, dla których wystąpiły istotne statystycznie różnice w częstości występowania w porównaniu ocenianej interwencji z komparatorami. Finalnie w analizie uwzględniono następujące działania niepożądane:

- anemia,
- wysypka,
- świąd,
- nudności,
- neutropenia.

Zgodnie z metodyką zastosowaną w oryginalnym modelu HCV w obliczeniach wykorzystano bezpośrednio dane z badań, a nie wynik przeprowadzonego porównania pośredniego. Dane zebrane w ramach analizy klinicznej przedstawiały dla każdej z ocenianych interwencji odsetek osób z AE ogółem, odsetek osób z ciężkimi AE ogółem oraz odsetek osób z poszczególnymi AE bez wyróżnienia ciężkich AE. W celu wyznaczenia odsetka osób z poszczególnymi SAE, przyjęto założenie, że proporcja SAE do AE jest taka sama dla poszczególnych AE, jak SAE ogółem do AE ogółem. Podejście takie z pewnością dla niektórych AE zawyża odsetek ciężkich przypadków, a dla innych zaniża, jednak średni wynik powinien być zbliżony do rzeczywistego. Uwzględniając dodatkowo stosunkowo niewielkie różnice w kosztach pomiędzy poszczególnymi AE (opisanymi w rozdziale 3.7.4) w porównaniu z kosztami ocenianych interwencji, można stwierdzić, że końcowy wpływ tego założenia na wyniki analizy nie jest istotny.

Dane zebrane w ramach analizy klinicznej pozwoliły na rozróżnienie występowania AE w zależności od stosowanej terapii (m.in. 3D i 3D+RBV), genotypu (1 i 4) oraz historii leczenia (pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej, tylko genotyp 1). W tabeli poniżej (Tabela 25) przedstawiono wartości dla AE ogółem i SAE ogółem, które wykorzystano do przeskalowania wyników. Wyjątkiem są dane dotyczące terapii BOC+IFN+RBV wśród pacjentów z GT1 wcześniej nieleczonych oraz terapii 2D+RBV z genotypem 4. W pierwszym przypadku dostępne dane nie pozwoliły na określenie odsetka osób z AE ogółem, wobec czego wykorzystano analogiczną wartość z populacji osób wcześniej leczonych. W drugim przypadku odsetek osób z SAE wynosił 0%, jednak ze względu na niewielką liczbę osób w badaniu (42 pacjentów) zdecydowano się wykorzystać wartość maksymalną dla terapii 3D+RBV wśród osób z GT1 (czyli dla osób wcześniej nieleczonych). Również dane dotyczące występowania poszczególnych AE wśród osób z GT4 były dostępne wyłącznie dla osób wcześniej nieleczonych.

**Tabela 25.**  
Działania niepożądane ogółem

| Interwencja                                     | AE ogółem           | Ciężkie AE | Skalowanie (odsetek SAE wśród AE) |
|---|---------------------|------------|-----------------------------------|
| <b>Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni</b> |                     |            |                                   |
| 3D  | ██████              | ██████     | ██████                            |
| 3D+RBV  | ██████              | ██████     | ██████                            |
| TVR+IFN+RBV                                     | 98,84%              | 10,78%     | 10,91%                            |
| BOC+IFN+RBV                                     | 99,49% <sup>a</sup> | 7,77%      | 7,81%                             |
| IFN+RBV   | 98,19%              | 7,07%      | 7,20%                             |
| <b>Genotyp 1, pacjenci wcześniej leчени</b>     |                     |            |                                   |
| 3D  | ██████              | ██████     | ██████                            |
| 3D+RBV  | ██████              | ██████     | ██████                            |
| TVR+IFN+RBV                                     | 96,81%              | 13,32%     | 13,76%                            |
| BOC+IFN+RBV                                     | 99,56%              | 12,47%     | 12,53%                            |
| IFN+RBV   | 96,77%              | 7,89%      | 8,15%                             |
| <b>Genotyp 4</b>                                |                     |            |                                   |
| 2D+RBV  | ██████              | ██████     | ██████                            |
| IFN+RBV   | 94,10%              | 2,94%      | 3,13%                             |

a) dane na podstawie pacjentów wcześniej leczonych – brak danych dla pacjentów nieleczonych,

b) dane na podstawie pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki osób z poszczególnymi AE oraz uzyskaną wartość dla SAE po przeskalowaniu, z rozróżnieniem populacji jak powyżej. Dla pacjentów wcześniej leczonych z GT1 nie odnaleziono danych dotyczących występowania neutropenii wśród osób leczonych terapią 3D, w związku z tym przyjęto takie same wartości, jak dla terapii 3D+RBV.

**Tabela 26.**  
Działania niepożądane – wartości wykorzystane w analizie

| Interwencja                                     | Anemia |        | Wysypka |        | Świąd  |        | Nudności |        | Neutropenia |        |
|---|--------|--------|---------|--------|--------|--------|----------|--------|-------------|--------|
|   | AE     | SAE    | AE      | SAE    | AE     | SAE    | AE       | SAE    | AE          | SAE    |
| <b>Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni</b> |        |        |         |        |        |        |          |        |             |        |
| 3D  | ██████ | ██████ | ██████  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████   | ██████ | ██████      | ██████ |
| 3D+RBV  | ██████ | ██████ | ██████  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████   | ██████ | ██████      | ██████ |
| TVR+IFN+RBV                                     | 35,89% | 3,92%  | 41,95%  | 4,58%  | 46,75% | 5,10%  | 45,22%   | 4,93%  | 14,97%      | 1,63%  |
| BOC+IFN+RBV                                     | 53,40% | 4,17%  | 5,83%   | 0,45%  | 18,45% | 1,44%  | 40,78%   | 3,18%  | 16,50%      | 1,29%  |
| IFN+RBV   | 22,35% | 1,61%  | 24,76%  | 1,78%  | 31,07% | 2,24%  | 34,04%   | 2,45%  | 16,86%      | 1,21%  |
| <b>Genotyp 1, pacjenci wcześniej leчени</b>     |        |        |         |        |        |        |          |        |             |        |
| 3D  | ██████ | ██████ | ██████  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████   | ██████ | ██████      | ██████ |
| 3D+RBV  | ██████ | ██████ | ██████  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████   | ██████ | ██████      | ██████ |
| TVR+IFN+RBV                                     | 28,97% | 3,99%  | 39,49%  | 5,43%  | 45,79% | 6,30%  | 36,21%   | 4,98%  | 14,72%      | 2,03%  |
| BOC+IFN+RBV                                     | 46,17% | 5,78%  | 17,29%  | 2,17%  | 17,29% | 2,17%  | 40,48%   | 5,07%  | 19,26%      | 2,41%  |

| Interwencja      | Anemia |       | Wysypka |       | Świąd  |       | Nudności |       | Neutropenia |       |
|------------------|--------|-------|---------|-------|--------|-------|----------|-------|-------------|-------|
|                  | AE     | SAE   | AE      | SAE   | AE     | SAE   | AE       | SAE   | AE          | SAE   |
| IFN+RBV          | 17,05% | 1,39% | 14,50%  | 1,18% | 19,08% | 1,56% | 30,03%   | 2,45% | 10,43%      | 0,85% |
| <b>Genotyp 4</b> |        |       |         |       |        |       |          |       |             |       |
| IFN+RBV          | 13,91% | 0,44% | 25,27%  | 0,79% | 24,36% | 0,76% | 25,33%   | 0,79% | 1,99%       | 0,06% |

a) w związku z brakiem danych dla terapii 3D przyjęto wartość jak dla terapii 3D+RBV,  
 b) dane na podstawie pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1

### 3.5. Czas trwania terapii

Czas trwania terapii w modelu wykorzystywany jest wyłącznie do określenia kosztów związanych z terapią. Podejście takie jest poprawne, ponieważ odsetek osób z SVR raportowany w badaniach uwzględnionych w analizie odnosi się do wszystkich osób, również tych wcześniej kończących leczenie. Czas trwania terapii poszczególnymi lekami został określony, tam gdzie było to możliwe, na podstawie polskich źródeł danych (dla genotypu 1 terapię IFN+RBV), dla terapii BOC wykorzystano szczegółowe dane z badań klinicznych odnalezionych w opublikowanej na stronach AOTM analizie HTA dla tego leku, natomiast w pozostałych przypadkach na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej przy użyciu metodyki z oryginalnego modelu HCV. W przypadku przyjęcia wartości z badań klinicznych uwzględniono wszystkie powody wcześniejszego zakończenia terapii, by uwzględnić czas leczenia najbardziej zbliżony do rzeczywistego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (scenariusz 2), w której przyjęto czas trwania terapii zgodny z programem lekowym – bez uwzględnienia wcześniejszego przerywania terapii. Pozwala to na przedstawienie wyników analizy przy uwzględnieniu możliwie maksymalnych kosztów leków związanym z prowadzeniem terapii.

#### 3.5.1. Terapie 3D±RBV i TVR+IFN+RBV

W przypadku terapii 3D±RBV i TVR+IFN+RBV zastosowano metodykę zgodną z oryginalnie zastosowaną w modelu HCV ze względu na brak polskich danych dotyczących rzeczywistego czasu trwania terapii. Na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej wyznaczono liczbę osób kończących terapię planowo oraz liczbę osób wcześniej przerywających leczenie. Następnie osobom, które zakończyły leczenie planowo przypisywano czas trwania terapii zgodny z programem lekowym [11], natomiast dla osób wczesnej przerywających leczenie przyjmowano czas terapii równy połowie czasu trwania pełnej terapii..

Tabela 27.  
Czas trwania terapii 3D±RBV



W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki uzyskane dla terapii TVR+IFN+RBV. W analizie wrażliwości w której przyjęto czasy leczenia zgodne z programem lekowym, dla osób nieleczonych wcześniej wyznaczono średni czas ważony liczbą osób na terapii 24 tygodniowej i 48 tygodniowej uzyskanej z badania Advance [57] w celu uwzględnienia odsetka osób stosujących skróconą terapię.

Tabela 28.  
Czas trwania terapii TVR+IFN+RBV – genotyp 1

| Populacja            | Badanie | Wszyscy pacjenci | Pacjenci przerywający wcześniej | Pełny czas trwania terapii (analiza wrażliwości) | Czas trwania terapii w przypadku przerwania leczenia | Średni czas leczenia (analiza podstawowa) |
|----------------------|---------|------------------|---------------------------------|--|--|---|
| <b>Terapia TVR</b>   |         |                  |                                 |  |  |   |
| Wcześniej nieleczeni | Advance | 210 / 153        | 15 / 80                         | 12 tyg.  | 6 tyg.   | 10,43 tyg.                                |

| Populacja              | Badanie | Wszyscy pacjenci | Pacjenci przerywający wcześniej | Pełny czas trwania terapii (analiza wrażliwości) | Czas trwania terapii w przypadku przerwania leczenia | Średni czas leczenia (analiza podstawowa) |
|------------------------|---------|------------------|---------------------------------|--|--|---|
| Wcześniej leczeni      | Realize | 266              | 100                             | 12 tyg.  | 6 tyg.   | 9,74 tyg.                                 |
| <b>Terapia IFN+RBV</b> |         |                  |                                 |  |  |   |
| Wcześniej nieleczeni   | Advance | 210 / 153        | 15 / 80                         | 24 tyg. / 48 tyg. (34,12 tyg.). <sup>a</sup>     | 12 tyg. / 24 tyg.                                    | 28,33 tyg.                                |
| Wcześniej leczeni      | Realize | 266              | 100                             | 48 tyg.  | 24 tyg.  | 38,98 tyg..                               |

a) średnia ważona wyznaczona na podstawie liczebności poszczególnych grup w badaniu Advance (210 osób na terapii 24 tyg. i 153 na terapii 48 tyg.)

### 3.5.2. Terapia BOC+ IFN+RBV

W przypadku terapii BOC+IFN+RBV dla określenia czasu trwania terapii BOC oraz IFN+RBV wykorzystano dane opublikowane w raporcie BIA dla boceprewiru dostępnym na stronach AOTM [56]. W analizie wrażliwości przyjęto maksymalny czas trwania terapii zgodny z programem lekowym, ponieważ wartości przyjęte w analizie podstawowej minimalizują koszty związane z terapią BOC+IFN+RBV, w analizie wrażliwości zdecydowano się zmaksymalizować te koszty. W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane wartości.

Tabela 29.  
Czas trwania terapii BOC+IFN+RBV

| Terapia                    | Bez marskości wątroby |                   | Z marskością wątroby |                   |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                            | Wcześniej nieleczeni  | Wcześniej leczeni | Wcześniej nieleczeni | Wcześniej leczeni |
| <b>Analiza podstawowa</b>  |                       |                   |                      |                   |
| BOC                        | 22,00 tyg.            | 26,10 tyg.        | 31,00 tyg.           | 38,20 tyg.        |
| IFN+RBV                    | 27,90 tyg.            | 38,50 tyg.        | 35,00 tyg.           | 42,20 tyg.        |
| <b>Analiza wrażliwości</b> |                       |                   |                      |                   |
| BOC                        | 32,00 tyg.            | 32,00 tyg.        | 44,00 tyg.           | 44,00 tyg.        |
| IFN+RBV                    | 48,00 tyg.            | 48,00 tyg.        | 48,00 tyg.           | 48,00 tyg.        |

### 3.5.3. Terapia IFN+RBV

#### Pacjenci z genotypem 1

W przypadku terapii IFN+RBV w genotypie 1 czas trwania leczenia uzyskano z publikacji Kaczor 2012 [42]. W publikacji tej raportowano czas trwania terapii w zależności od historii leczenia oraz z podziałem na osoby, które ukończyły terapię planowo i zakończyły terapię wcześniej. Na potrzeby

niniejszej analizie wyznaczono średni czas trwania terapii ważoną liczbą osób kończących terapię planowo i wcześniej. W tabeli poniżej zaprezentowano wykorzystane dane.

**Tabela 30.**  
Czas trwania terapii IFN+RBV – genotyp 1

| Populacja                               | Pacjenci wcześniej nieleczeni |                   | Pacjenci wcześniej leczeni |                   |
|---|-------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|   | N                             | Średni czas       | N                          | Średni czas       |
| <b>Analiza podstawowa</b>               |                               |                   |                            |                   |
| Pacjenci kończący terapię planowo       | 504                           | 47,00 tyg.        | 187                        | 48,00 tyg.        |
| Pacjenci przerywający terapię wcześniej | 82                            | 27,00 tyg.        | 40                         | 25,00 tyg.        |
| <b>Wszyscy pacjenci</b>                 | <b>586</b>                    | <b>44,20 tyg.</b> | <b>227</b>                 | <b>43,95 tyg.</b> |
| <b>Analiza wrażliwości</b>              |                               |                   |                            |                   |
| <b>Wszyscy pacjenci</b>                 | <b>-</b>                      | <b>48,00 tyg.</b> | <b>-</b>                   | <b>48,00 tyg.</b> |

#### Pacjenci z genotypem 4

W przypadku pacjentów z genotypem 4 nie odnaleziono polskich danych dotyczących czasu trwania terapii, w obliczeniach zastosowano metodykę zgodną z oryginalnie zastosowaną w modelu HCV, tj. na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej (Kamal 2011 [58], Benhamou 2013 [59], Scotto 2008 [60, 61]), opisaną w rozdziale 3.5.1. Takie podejście może zaniżać koszty związane z terapią (w porównaniu ze średnią długością trwania terapii wśród pacjentów z GT1 przerywających terapię uzyskaną z publikacji Kaczor 2012, która jest wyższa niż połowa pełnego czasu), jednak jest podejściem konserwatywnym. W tabeli poniżej zaprezentowano wykorzystane dane.

**Tabela 31.**  
Czas trwania terapii IFN+RBV – genotyp 4

| Populacja                     | Publikacja    | Wszyscy pacjenci | Pacjenci przerywający terapię wcześniej | Pełny czas trwania terapii (analiza wrażliwości) | Czas trwania terapii w przypadku przerwania leczenia | Średni czas leczenia (analiza podstawowa) |
|-------------------------------|---------------|------------------|---|--|--|---|
| Pacjenci wcześniej nieleczeni | Kamal 2011    | 217              | 3                                       | 48 tyg.  | 24 tyg.  | 47,7 tyg.                                 |
|                               | Benhamou 2013 | 8                | 3                                       | 48 tyg.  | 24 tyg.  | 39,0 tyg.                                 |
|                               | Razem         | 225              | 6                                       | 48 tyg.  | 24 tyg.  | 47,36 tyg.                                |
| Pacjenci wcześniej leczeni    | Scotto 2008   | 143              | 29                                      | 48 tyg.  | 24 tyg.  | 43,13 tyg.                                |

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie ze strukturą modelu na potrzeby analizy ekonomicznej poszukiwano wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- łagodne zwłóknienie wątroby,
- umiarkowane zwłóknienie wątroby,
- wyrównana marskość wątroby,
- całkowite wyleczenie (uzyskanie SVR) po łagodnym zwłóknieniu wątroby,
- całkowite wyleczenie (uzyskanie SVR) po umiarkowanym zwłóknieniu wątroby,
- całkowite wyleczenie (uzyskanie SVR) po wyrównanej marskości wątroby,
- niewyrównana marskość wątroby,
- rak wątrobowokomórkowy (w pierwszym roku i w kolejnych latach),
- stan po przeszczepie wątroby (w pierwszym roku i w kolejnych latach).

Dodatkowo poszukiwano danych dotyczących spadku użyteczności związanego z prowadzeniem terapii przeciwwirusowej dla każdej z interwencji ocenianej w analizie.

W celu oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW C przeprowadzono systematyczne przeszukanie medycznych baz danych (rozdz. 14.2.2). Przeanalizowano także odnalezione, w ramach osobnego przeszukania (rozdz. 14.2.1) analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego pod kątem określenia wartości źródłowych dla uwzględnionych użyteczności stanów zdrowia. Zaimplementowano możliwie szeroką strategię, pozwalającą na odnalezienie badań, w których użyteczności stanów zdrowia określono za pomocą ogólnych kwestionariuszy pomiaru jakości życia (m.in. EQ-5D, SF-36) oraz bezpośrednich metod pomiaru, takich jak metoda handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO) oraz metoda loterii (ang. *standard gamble*, SG).

#### 3.6.1. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przeszukania wstępnie zidentyfikowano 100 publikacji (dodatkowo przeanalizowano dane z odnalezionych analiz ekonomicznych) określających wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Wartości użyteczności określono zarówno w badaniach przeprowadzonych bezpośrednio wśród pacjentów, jak i wśród lekarzy specjalistów.

Badania przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów [62–66] charakteryzują się niższą jakością niż badania przeprowadzone w grupie chorych, ze względu na:

- czas przeprowadzenia badania (najnowsze w roku 2001, Patil 2001 [65]),
- brak dokładnego opisu metody wyznaczenia wartości użyteczności,
- raportowanie median wartości użyteczności wskazanych przez ekspertów zamiast wartości średnich,
- wartości użyteczności raportowane z dokładnością do miejsc dziesiętnych.

Z tego względu nie zdecydowano się na uwzględnienie w analizie danych pochodzących z tych badań.

W związku z powyższym dane dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia w analizie zaczerpnięto z badań przeprowadzonych w populacji osób z WZW C. Uwzględniono wyłącznie badania, w których wartości użyteczności wyznaczono bezpośrednio w badaniu. Łącznie do analizy włączono 10 badań, w których użyteczności stanów zdrowia wyznaczono jedną z następujących metod: EQ-5D, HUI-2, HUI-3, SF-6D, TTO, SG lub za pomocą skali VAS. Dodatkowo w części badań dostępne były wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 (lub jego skróconej wersji SF-12). Ze względu na dostępność bezpośrednich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, w przypadku których nie zachodzi konieczność dodatkowego stosowania algorytmów mapujących, w analizie zrezygnowano z uwzględnienia danych dotyczących wyników kwestionariusza SF-36/SF-12.

Wartości użyteczności raportowane w finalnie uwzględnionych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.2.2, Tabela 75).

**Tabela 32.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia – wartości z poszczególnych badań**

| Badanie  | Stan zdrowia  |                                 |                                       |                                       |                                       |                                       |
|--|---|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  | Łagodne zwłóknienie wątroby   | Umiarkowane zwłóknienie wątroby | CC                                    | DC                                    | HCC                                   | Po przeszczepie                       |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – EQ-5D</b>         |   |                                 |                                       |                                       |                                       |                                       |
| Chong 2003 [67]                                    | 0,83 – SVR;<br>0,76 – brak SVR  |                                 | 0,74                                  | 0,66                                  | 0,65                                  | 0,69                                  |
| Siebert 2001 [68]                                  | 0,83  | 0,76                            | 0,74                                  | 0,72                                  |                                       | 0,79                                  |
| Wright 2006 [69]                                   | 0,82 – SVR;<br>0,77- b. SVR   | 0,72 – SVR;<br>0,66 – brak SVR  | 0,55                                  | 0,45                                  | 0,45                                  | 0,67                                  |
| Scalone 2013 [70]                                  | 0,823   |                                 | 0,730                                 | -                                     | 0,757                                 | 0,767                                 |
| Longworth 2003 [71]                                | -   | -                               | -                                     | -                                     | -                                     | 0,517 / 0,608 <sup>a</sup>            |
| Bjornsson 2009 [72] <sup>b</sup>                   | 0,811   |                                 | 0,749                                 | 0,656                                 | -                                     | -                                     |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – HUI 2 / HUI-3</b> |   |                                 |                                       |                                       |                                       |                                       |
| Hsu 2009 [73]                                      | 0,76 <sup>c</sup> ; 0,62 <sup>d</sup>   |                                 | 0,71 <sup>c</sup> ; 0,56 <sup>d</sup> | 0,72 <sup>c</sup> ; 0,55 <sup>d</sup> | -                                     | -                                     |
| Hsu 2012 [74]                                      | 0,73 <sup>c</sup> ; 0,57 <sup>d</sup> – b. SVR<br>0,80 <sup>c</sup> ; 0,70 <sup>d</sup> – SVR |                                 | 0,69 <sup>c</sup> ; 0,51 <sup>d</sup> |                                       | 0,72 <sup>c</sup> ; 0,56 <sup>d</sup> | 0,75 <sup>c</sup> ; 0,64 <sup>d</sup> |
| Chong 2003 [67] <sup>d</sup>                       | 0,77 – SVR;<br>0,73 – brak SVR  |                                 | 0,74                                  | 0,69                                  | 0,51                                  | 0,70                                  |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – SF-6D</b>         |   |                                 |                                       |                                       |                                       |                                       |
| Longworth 2003 [71]                                | -   | -                               | -                                     | -                                     | -                                     | 0,606 / 0,615 <sup>a</sup>            |
| Hsu 2009 [73]                                      | 0,67  |                                 | 0,61                                  | 0,63                                  | -                                     | -                                     |
| Hsu 2012 [74]                                      | 0,71 – SVR; 0,66 – brak SVR   |                                 | 0,61                                  |                                       | 0,61                                  | 0,65                                  |



| Badanie  | Stan zdrowia                   |                                 |                   |                   |      |                   |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|------|-------------------|
|  | Łagodne zwłóknienie wątroby    | Umiarkowane zwłóknienie wątroby | CC                | DC                | HCC  | Po przeszczepie   |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – TTO</b>       |                                |                                 |                   |                   |      |                   |
| Hsu 2009 [73]                                  |                                | 0,82                            | 0,84              | 0,76              | -    | -                 |
| Sherman 2004 [75]                              | 0,85                           | -                               | 0,79 <sup>e</sup> | 0,72 <sup>e</sup> | -    | 0,81 <sup>f</sup> |
| Wells 2004 [76]                                | -                              | -                               | 0,88              | 0,74              | 0,30 | -                 |
| Hsu 2012 [74]                                  | 0,88 – SVR; 0,80 – brak SVR    |                                 | 0,78              |                   | 0,78 | 0,80              |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – SG</b>        |                                |                                 |                   |                   |      |                   |
| Sherman 2004 [75]                              | 0,81                           | -                               | 0,83 <sup>e</sup> | 0,72 <sup>e</sup> | -    | 0,72 <sup>f</sup> |
| Chong 2003 [67]                                | 0,86 – SVR;<br>0,79 – brak SVR |                                 | 0,80              | 0,60              | 0,72 | 0,73              |
| <b>Metoda pomiaru użyteczności – skala VAS</b> |                                |                                 |                   |                   |      |                   |
| Chong 2003 [67]                                | 0,74 – SVR;<br>0,70 – brak SVR |                                 | 0,65              | 0,57              | 0,55 | 0,65              |
| Siebert 2001 [68]<br>Siebert 2003 [77]         | 0,95                           | 0,92                            | 0,89              |                   | 0,81 | 0,86              |

a) pierwszy rok od zdarzenia / kolejne lata od zdarzenia; b) w badaniu dodatkowo uwzględniono stan SVR, dla którego wartość użyteczności wynosi 0,792; c) HUI-2; d) HUI-3; e) marskość potwierdzona biopsją / ciężka niewyrównana marskość bez leczenia; w publikacji podano wartości użyteczności dla większej liczby stanów zdrowia; f) przed przeszczepem

W finalnych obliczeniach zdecydowano się na wykorzystanie danych z badań, w których użyteczności stanów zdrowia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Dane z tych badań dostarczają kompletnego zestawu wartości użyteczności koniecznych do zaimplementowania w modelu analizy. Ponadto wartości użyteczności wyznaczone pozostałymi metodami wpisują się swoim zakresem w wartości użyteczności wyznaczone za pomocą EQ-5D. Wyjątek stanowią badania z wykorzystaniem skali VAS, przy czym ta metoda pomiaru użyteczności wydaje się być znacznie mniej wiarygodna i precyzyjna w porównaniu z pozostałymi metodami.

W 3 spośród 6 badań, w których stosowano kwestionariusz EQ-5D, dostępne są dane o użytecznościach dla największej liczby stanów zdrowia (Chong 2003, Siebert 2001, Wright 2006). W związku z tym, dalsza analiza opiera się na wynikach tych badań. W żadnym z nich nie zróżnicowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia rozważanych w modelu. W pracy Chong 2003 przyjęto, że użyteczność stanów zdrowia chorych z łagodnym i umiarkowanym stopniem zaawansowania zwłóknienia wątroby jest taki sam. Na podstawie wyników badania Siebert 2001 można wnioskować, że wartość użyteczności dla stanów zdrowia CC i HCC jest taka sama. W żadnym z trzech badań nie wyróżniono stanu zdrowia równoważnego uzyskaniu odpowiedzi SVR dla pacjentów z marskością wątroby. Na podstawie badania Siebert 2001 nie ma możliwości określenia, jak uzyskanie SVR wpływa na użyteczność stanu zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C. Również w żadnym z trzech wybranych badań nie zróżnicowano wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z HCC oraz po przeszczepie wątroby ze względu na czas od wystąpienia zdarzenia. Jednocześnie takiego zróżnicowania wartości użyteczności dokonano tylko w jednym badaniu (Longworth 2003) dla chorych po przeszczepie. Mimo opisanych powyżej ograniczeń

zdecydowano o wykorzystaniu w niniejszej analizie wartości raportowanych w odnalezionych badaniach. Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki każdego z badań.

W badaniu Chong 2003 pomiar użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono na grupie 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie, z czego w poszczególnych stanach zdrowia liczebności wynosiły od 9 do 44 osób. Wydaje się, że wartości użyteczności wyznaczone w tak mało licznych grupach pacjentów mają niższą wiarygodność, niż wartości wyznaczone w oparciu o liczniejsze próby. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki badania Chong 2003.

**Tabela 33.**  
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Chong 2003 [67]

| Stan zdrowia                              | Użyteczność (EQ-5D) | Liczba badanych |
|---|---------------------|-----------------|
| Brak biopsji wątroby <sup>a</sup>         | 0,73                | 35              |
| Łagodne / umiarkowane zwłóknienie wątroby | 0,76                | 44              |
| CC  | 0,74                | 24              |
| DC  | 0,66                | 9               |
| HCC                                       | 0,65                | 15              |
| LT  | 0,69                | 30              |
| SVR                                       | 0,83                | 36              |

a) stan zdrowia nieuwzględniony w niniejszej analizie

Celem badania opisanego w czterech publikacjach (Siebert 2001 [68], Siebert 2003 [77], Siebert 2005 [78], Siebert 2009 [79]) było oszacowanie wartości użyteczności stanów zdrowia chorych z WZW C. Do badania włączono dane od grupy 348 osób biorących udział w badaniu przekrojowym oceniającym jakość życia chorych (*German Hepatitis C Quality of Life Study*). Finalnie uzyskano dane od 255 osób. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 34.**  
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Siebert 2003 [77]

| Stan zdrowia                    | Użyteczność (EQ-5D) | Liczba badanych |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|
| Łagodne zwłóknienie wątroby     | 0,83                | 76              |
| Umiarkowane zwłóknienie wątroby | 0,76                | 76              |
| CC                              | 0,74                | 59              |
| DC                              | 0,72                | 36              |
| LT                              | 0,79                | 8               |

Analiza Wright 2006 jest raportem HTA przeprowadzonym w celu oceny opłacalności terapii IFN+RBV w porównaniu z brakiem leczenia. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie trzech odrębnych grup pacjentów. Jedna grupa, składająca się z 196 pacjentów, posłużyła do oceny użyteczności łagodnej postaci WZW C. Połowa pacjentów z tej grupy otrzymywała aktywne leczenie

IFN $\alpha$ 2b+RBV, pozostali nie otrzymywali terapii. Uzyskano dane od 185 osób z tej grupy. W celu oceny użyteczności umiarkowanego i zaawansowanych (CC) stanów zwłóknienia wątroby przeprowadzono dodatkowe badanie obserwacyjne obejmujące 302 pacjentów. Użyteczności stanów zdrowia związanych z przeszczepem wątroby w analizie Wright 2006 przyjęto na podstawie badania obserwacyjnego (Ratcliffe 2002), w którym wzięło udział 455 pacjentów. Również na podstawie danych pochodzących z tej grupy oszacowano użyteczności dla stanów DC oraz HCC. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w pracy Wright 2006 użyteczność stanu zdrowia osób, które poddano zabiegowi transplantacji z powodu DC/HCC w WZW C, wyniosła 0,45.

Wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnione w analizie Wright 2006 przedstawiono poniżej.

**Tabela 35.**  
**Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Wright 2006 [69]**

| Stan zdrowia                               | Użyteczność | Liczba badanych |
|--|-------------|-----------------|
| Łagodne zwłóknienie wątroby                | 0,77        | 185             |
| Umiarkowane zwłóknienie wątroby            | 0,66        | 71              |
| CC   | 0,55        | 40              |
| DC   | 0,45        | 64              |
| HCC  | 0,45        | 64              |
| Post LT                                    | 0,67        | -               |
| Leczenie łagodnego zwłóknienia wątroby     | 0,65        | 71              |
| Leczenie umiarkowanego zwłóknienia wątroby | 0,55        | 80              |
| SVR po łagodnym zwłóknieniu wątroby        | 0,82        | 24              |
| SVR po umiarkowanym zwłóknieniu wątroby    | 0,72        | 21              |

Finalnie w obliczeniach niniejszej analizy wykorzystano wyniki badania Wright 2006. Podejście takie jest zgodne z przyjętym w oryginalnym modelu HCV. Ponadto badanie Wright 2006 przeprowadzone zostało na większej liczbie pacjentów, niż badania Chong 2003 oraz Siebert 2001, oraz wykorzystywane było już w procesie oceny leków przeciwwirusowych i zostało uznane przez NICE za wiarygodne.

Konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń związanych z wartościami użyteczności w stanach uzyskania odpowiedzi SVR po CC. Zgodnie z wartościami użyteczności w badaniu Wright 2006 użyteczności w stanie całkowitego wyleczenia po łagodnym i umiarkowanym WZW C wyrastają o 0,05 w porównaniu do wartości sprzed wyzdrowienia. Przyjęto założenie, że taki sam wzrost będzie mieć miejsce w przypadku uzyskania SVR przez pacjenta z CC i w związku z tym użyteczność stanu zdrowia SVR u pacjentów z CC wyniesie 0,60. Ponadto założono, że wartość użyteczności w stanie

HCC oraz LT jest taka sama w pierwszym roku i w kolejnych latach po przeszczepie (słuszność przyjęcia takiego założenia potwierdzają wyniki innych odnalezionych badań, w tym także innych odnalezionych analiz ekonomicznych).

W celu zbadania wpływu na wyniki analizy niepewności związanej z przypisaniem wartości użyteczności do poszczególnych stanów zdrowia, przeprowadzono odpowiednią analizę wrażliwości. Wykorzystano w niej wyniki badania Chong 2003 (scenariusz 3). Wartości użyteczności w tym badaniu pozwalają na ich zróżnicowanie dla większej liczby stanów zdrowia, niż na podstawie danych z badania Siebert 2001. Ponadto, różnice w zakresie wartości użyteczności pomiędzy stanami zdrowia w badaniu Chong 2003 wykazują na mniejsze różnice. Oznacza to, że uwzględniając wyniki badania Chong 2003 w analizie zakłada się mniejszy wpływ progresji choroby na jakość życia pacjentów. Użyteczność dla stanu zdrowia SVR po CC na podstawie tego badania wyznaczono analogicznie, jak w przypadku badania Wright 2006.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie.

**Tabela 36.**  
Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach analizy

| Stan zdrowia                            | Analiza podstawowa (Wright 2006) | Analiza wrażliwości (Chong 2003) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Łagodne zwłóknienie wątroby             | 0,77                             | 0,76                             |
| Umiarkowane zwłóknienie wątroby         | 0,66                             | 0,76                             |
| CC                                      | 0,55                             | 0,74                             |
| DC                                      | 0,45                             | 0,66                             |
| HCC (pierwszy rok)                      | 0,45                             | 0,65                             |
| HCC (kolejne lata)                      | 0,45 <sup>a</sup>                | 0,65 <sup>a</sup>                |
| LT (pierwszy rok)                       | 0,67                             | 0,69                             |
| LT (kolejne lata)                       | 0,67 <sup>a</sup>                | 0,69 <sup>a</sup>                |
| SVR po łagodnym zwłóknieniu wątroby     | 0,82                             | 0,83                             |
| SVR po umiarkowanym zwłóknieniu wątroby | 0,72                             | 0,83                             |
| SVR po CC                               | 0,60                             | 0,81                             |

a) w analizie przyjęto, że w pierwszym roku i w kolejnych latach użyteczność stanu zdrowia HCC / LT jest taka sama

### 3.6.2. Spadek użyteczności w związku z leczeniem

W skonstruowanym modelu uwzględniono spadek użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia związanych z leczeniem. W celu określenia spadku użyteczności związanego z prowadzoną terapią przeciwwirusową przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych. Nie zidentyfikowano bardziej wiarygodnych źródeł danych od tych wykorzystanych w szacowaniu omawianych wartości w oryginalnym modelu HCV [26]. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto wartości spadków użyteczności związanych z leczeniem analogicznie, jak w oryginalnym modelu, a zatem na podstawie

wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność analizowanych interwencji. Zgodnie z metodyką zastosowaną w oryginalnym modelu spadek taki jest przypisywany na stałe do terapii – uwzględnia maksymalny czas terapii i w konsekwencji zmiana czasu leczenia w modelu nie jest powiązana ze spadkiem użyteczności związanym z leczeniem.

Dla terapii 2D/3D, analogicznie jak w oryginalnym modelu, przyjęto różne spadki użyteczności w zależności od subpopulacji pacjentów. Dla pozostałych interwencji spadek użyteczności jest zróżnicowany wyłącznie w obrębie dwóch populacji określonych ze względu na wcześniejsze leczenie. Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową dla poszczególnych terapii oraz grup pacjentów**

| Grupa pacjentów       |           |                    | Spadek użyteczności |
|-----------------------|-----------|--------------------|---------------------|
| Wcześniejsze leczenie | Genotyp   | Poziom zwłóknienia |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
|                       |           |                    |                     |
| <b>TVR+IFN+RBV</b>    |           |                    |                     |
| Nieleczeni            | 1, 1a, 1b | F1-F4              | -0,0669             |
| Leczeni               | 1, 1a, 1b | F1-F4              | -0,1422             |
| <b>BOC+IFN+RBV</b>    |           |                    |                     |
| Nieleczeni            | 1, 1a, 1b | F1-F4              | -0,0782             |
| Leczeni               | 1, 1a, 1b | F1-F4              | -0,0999             |

| Grupa pacjentów       |              |                    | Spadek użyteczności |
|-----------------------|--------------|--------------------|---------------------|
| Wcześniejsze leczenie | Genotyp      | Poziom zwłóknienia |                     |
| <b>IFN+RBV</b>        |              |                    |                     |
| Nieleczeni            | 1, 1a, 1b, 4 | F1-F4              | -0,1006             |
| Leczeni               | 1, 1a, 1b, 4 | F1-F4              | -0,1163             |

Jak wynika z zaprezentowanych danych, stosowanie terapii 2D/3D wiąże się z najniższymi spadkami jakości życia. Co więcej, w przypadku części z analizowanych grup chorych, zastosowanie tej terapii prowadzi do okresowego wzrostu wartości użyteczności.

Na jakość życia związaną z terapią może wpływać m.in. występowanie działań niepożądanych. Im więcej takich zdarzeń, tym większy dyskomfort (związany zarówno z ich wystąpieniem, jak i potrzebą dodatkowego leczenia) będą odczuwać pacjenci. Jak wynika z analizy bezpieczeństwa (rozdz. 3.4), terapia 2D/3D wiąże się z występowaniem znacznie mniejszej liczby działań niepożądanych zarówno ogółem, jak i ciężkich. Uzasadnia to uzyskanie mniejszych spadków użyteczności związanych z interwencją ocenianą niż dla pozostałych terapii.

W celu zbadania wpływu założenia o spadkach użyteczności dla poszczególnych terapii na wyniki analizy, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wrażliwości w tym zakresie (scenariusz 4). W scenariuszu tym przyjęto zerowe spadki użyteczności dla każdej z interwencji, bez względu na analizowaną populację.

## 3.7. Koszty

### 3.7.1. Kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych
  - anemia,
  - wysypka,
  - świąd,
  - nudności,
  - neutropenia,
- koszty przypisane do aktualnego stanu zdrowia pacjenta, w tym koszty przeszczepów wątroby.

Cenę terapii 3D oraz 2D uzyskano od Zamawiającego. Ceny komparatorów (PegIFN $\alpha$ , TVR, BOC) otrzymano na podstawie wykazu leków refundowanych [11].

Koszty terapii RBV do połowy 2012 roku były wliczane do kosztów interferonów (zgodnie z informacją zawartą w terapeutycznych programach zdrowotnych [29]). W aktualnie obowiązującym programie lekowym informacja taka nie jest umieszczona, co więcej, preparaty RBV (Copegus® i Rebetol®) dostępne są na wykazie leków refundowanych i dostępne są dane dotyczące refundacji tych preparatów. Analizując dane o wielkości refundacji poszczególnych leków [30] i porównując wartość refundacji z liczbą zrefundowanych opakowań RBV uzyskano bardzo mały koszt opakowania RBV (sprzeczny z wysokimi cenami preparatów prezentowanymi na wykazie leków refundowanych). ■■■

Szczegółowe zestawienie kosztów rybawiryny ponoszonych aktualnie przez płatnika publicznego wynikających z wyceny leku oraz z danych dotyczących wielkości refundacji przedstawiono w rozdziale 14.3.

Koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem terapii w ramach aktualnego programu lekowego oszacowano w oparciu o wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym*. Koszt monitorowania w terapii bezinterferonowej oszacowano w oparciu o wycenę wszystkich badań wymienionych w projekcie programu lekowego.

Wartości pozostałych kategorii kosztowych uzyskano z polskiego badania Kaczor 2012 [31] oraz analizy ekonomicznej dla TVR opublikowanej na stronach AOTM [56]. Dane kosztowe uzyskane z powyższych źródeł zostały przeskalowane do grudnia 2014 uwzględniając wartość współczynnika inflacji publikowanej przez GUS [35].

### 3.7.2. Koszty leków

Cenę preparatów Viekirax® oraz Exviera® uzyskano od Zamawiającego. ■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■  
■■■

Dawkowanie preparatów przyjęto zgodnie z ChPL na 2 tabletki produktu Viekirax® raz dziennie oraz jedną tabletkę produktu Exviera® dwa razy dziennie. Poniżej przedstawiono dane kosztowe dla preparatów Viekirax® i Exviera® uwzględnione w analizie.

**Tabela 38.**  
**Ceny preparatów Viekirax® oraz Exviera®**

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Koszty pozostałych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW C określono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [11]. Preparaty finansowane są w ramach listy B: *leki dostępne w ramach programu lekowego* i są wydawane pacjentom bezpłatnie.

W niniejszej analizie założono, że w terapii interferonowej stosuje się wyłącznie peginterferon  $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ 2a oraz PegIFN $\alpha$ 2b). Dostępne w leczeniu przewlekłego WZW C są również interferony rekombinowany i naturalny. Stosowanie tych interferonów jest możliwe wyłącznie w przypadku niemożności stosowania interferonów pegylowanych [11] i w praktyce dotyczy tylko niewielkiej grupy osób (około 2% sprzedaży) [30].

Aktualnie finansowanych jest pięć różnych opakowań każdego rodzaju PegIFN $\alpha$ . Dostępne opakowania różnią się wielkością. Biorąc pod uwagę podstawowe dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2a w programie lekowym (180  $\mu$ g na tydzień, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolice brzucha lub uda) w obliczeniach analizy przyjęto koszt opakowania zawierający optymalną dawkę (a więc pozwalającą na wykonanie pojedynczego wstrzyknięcia). Dostępne są dwa takie opakowania w cenie 850,50 zł.

Dawkowanie PegIFN $\alpha$ 2b zależne jest od masy ciała pacjenta. Średnia masa ciała osób w Polsce mieści się w zakresie 65–74 kg, zgodnie z zapisami ChPL dla takiego przedziału optymalną dawką PegIFN $\alpha$ 2b jest 100  $\mu$ g/0,5 ml. W obliczeniach analizy przyjęto koszt opakowania zawierającego jeden zestaw do wstrzyknięć o mocy 100  $\mu$ g/0,5 ml (623,70 zł).

Koszt stosowania PegIFN $\alpha$  wyznaczono jako średnią kosztów PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b ważoną udziałami poszczególnych preparatów w rynku PegIFN $\alpha$ . Udziały PegIFN $\alpha$ 2a i PegIFN $\alpha$ 2b wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań PegIFN $\alpha$  w okresie od stycznia do września 2014 roku. [80] Liczbę sprzedanych opakowań PegIFN $\alpha$ 2a przeskalowano tak, aby wyrazić sprzedaż tylko we wskazaniu WZW C (odsetek opakowań stosowanych w WZW C – 80,76% – przyjęto na podstawie analizy BIA [28]); PegIFN $\alpha$ 2b stosowany jest tylko w WZW C, w związku z czym dane nie wymagały dodatkowych przekształceń (Tabela 40).



Tabela 39.  
Ceny jednostkowe wybranych opakowań PegIFN $\alpha$

| Substancja czynna       | Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania [ $\mu$ g] | Cena hurtowa [zł] |
|-------------------------|---|---------------------------------|-------------------|
| Peginterferonum alfa-2a | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 $\mu$ g/0,5 ml  | 90                              | 425,25            |
| Peginterferonum alfa-2a | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 $\mu$ g/0,5 ml   | 135                             | 698,24            |
| Peginterferonum alfa-2a | <b>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 <math>\mu</math>g/0,5 ml</b>                              | <b>180</b>                      | <b>850,5</b>      |
| Peginterferonum alfa-2a | Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 $\mu$ g/ml   | 135                             | 698,24            |
| Peginterferonum alfa-2a | <b>Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 <math>\mu</math>g/ml</b>                                  | <b>180</b>                      | <b>850,5</b>      |
| Peginterferonum alfa-2b | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5 ml       | 50                              | 311,85            |
| Peginterferonum alfa-2b | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5 ml       | 120                             | 748,44            |
| Peginterferonum alfa-2b | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5 ml       | 80                              | 498,96            |
| Peginterferonum alfa-2b | PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5 ml       | 150                             | 935,55            |
| Peginterferonum alfa-2b | <b>PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5 ml</b> | <b>100</b>                      | <b>623,70</b>     |

Tabela 40.  
Udziały PegIFN $\alpha$ 2a i 2b w rynku PegIFN $\alpha$

| Preparat           | Liczba sprzedanych opakowań w okresie od stycznia do września 2014 roku | Liczba sprzedanych opakowań we wskazaniu WZW C | Udział w rynku PegIFN $\alpha$ |
|--------------------|---|--|--------------------------------|
| PegIFN $\alpha$ 2a | 79 939  | 64 103   | 74,56%                         |
| PegIFN $\alpha$ 2b | 21 629  | 21 629   | 25,44%                         |

Jedno opakowanie PegIFN $\alpha$  odpowiada jednej dawce

Poniżej przedstawiono ceny telaprewiru i boceprewiru uwzględnione w analizie.

Tabela 41.  
Ceny TVR i BOC uwzględnione w analizie

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku      | Zawartość opakowania | Cena hurtowa [zł] |
|-------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|
| TVR               | Incivo, tabl. powł., 375 mg     | 42 tabl. (1 but.)    | 10 330,74         |
| BOC               | Victralis, kaps. twarde, 200 mg | 336 kaps.            | 14 105,28         |

Do połowy 2012 roku koszt preparatów zawierających rybawirynę stosowanych w skojarzeniu z peginterferonami  $\alpha$  w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego wliczony był w koszt interferonów [29]. Po tym czasie preparaty rybawiryny (od lipca 2012 Rebetol® [81], od maja 2013 także Copegus® [82]) zostały wpisane na listę leków refundowanych, co oznacza że koszt stosowania rybawiryny może obecnie ponosić świadczeniodawca. Zgodnie z najnowszym wykazem leków refundowanych finansowane są trzy opakowania zawierające rybawirynę (decyzje o rozpoczęciu

finansowania wydane w maju 2013 roku oraz w lipcu 2014 roku) [11]. Na podstawie cen oraz zawartości poszczególnych opakowań oszacowano, że koszt NFZ 1 mg rybawiryny wynosi około 0,06 zł, co przy uwzględnieniu dawkowania oznacza, że dzienny koszt rybawiryny wynosi około 60 zł. Niemniej jednak, na podstawie raportowanych przez NFZ sprawozdań dotyczących wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań rybawiryny w 2014 roku [80] oszacowano, że faktyczny dzienny koszt jej stosowania ponoszony przez NFZ wynosi około 0,11 zł. Może to świadczyć o tym, że aktualnie koszt rybawiryny najprawdopodobniej pokrywany jest przez producentów leków stosowanych w skojarzeniu z rybawiryną. [REDACTED]

Na podstawie powyższych cen oraz schematów dawkowania poszczególnych preparatów wyznaczono dzienny koszt terapii analizowanymi lekami.

Tabela 42.  
Dzienny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów

| Preparat                           | Koszt opakowania [zł]                           | Zawartość opakowania | Schemat dawkowania         | Udział w rynku | Koszt dzienny |
|------------------------------------|---|----------------------|----------------------------|----------------|---------------|
| [REDACTED]                         | [REDACTED]                                      | [REDACTED]           | [REDACTED]                 | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]                                      | [REDACTED]           | [REDACTED]                 | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]                                      | [REDACTED]           | [REDACTED]                 | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| [REDACTED]                         | [REDACTED]                                      | [REDACTED]           | [REDACTED]                 | [REDACTED]     | [REDACTED]    |
| <b>Pozostałe preparaty</b>         |   |                      |                            |                |               |
| <b>PegIFN<math>\alpha</math>2a</b> | 850,50  | 180 $\mu$ g          | 180 $\mu$ g raz w tyg.     | 74,56%         | 113,26 zł     |
| <b>PegIFN<math>\alpha</math>2b</b> | 623,70  | 100 $\mu$ g          | 100 $\mu$ g raz w tyg.     | 25,44%         |               |
| <b>RBV</b>                         | Koszt terapii wliczony w cenę pozostałych leków |                      |                            |                | 0 zł          |
| <b>TVR</b>                         | 10 330,74                                       | 42 tabl.             | 3 tabl. dwa razy dziennie  | x              | 1 475,82 zł   |
| <b>BOC</b>                         | 14 105,28                                       | 336 kaps.            | 4 kaps. trzy razy dziennie | x              | 503,76 zł     |

### 3.7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

Koszt diagnostyki i monitorowania terapii pacjentów z WZW C w ramach aktualnego programu lekowego oszacowano w oparciu o wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym* (Zarządzenie Nr 2/2015/DGL z 2 stycznia 2015 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [83]), która zawiera

wszystkie procedury mające na celu wstępną kwalifikację pacjentów do programu lekowego oraz ich dalsze monitorowanie. Uzyskane wartości przedstawiono poniżej.

**Tabela 43.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym**

| Kod             | Nazwa świadczenia  | Ryczałt roczny (pkt) | Cena za pkt NFZ | Koszt roczny |
|-----------------|--|----------------------|-----------------|--------------|
| 5.08.08.0000002 | Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylovanym | 69                   | 52 zł           | 3 588 zł     |

Powyższe koszty dotyczą terapii z zastosowaniem interferonów. Diagnostyka i monitorowanie terapii bezinterferonowej nie jest wyceniona (z uwagi na fakt, iż obecnie takie terapie nie są stosowane). W celu oszacowania kosztu kwalifikacji oraz monitorowania terapii 2D/3D±RBV wykorzystano zapisy projektu programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Koszt przeprowadzenia badań mających na celu zakwalifikowanie pacjenta do terapii bezinterferonowej oraz dalsze monitorowanie terapii oszacowano w analizie przy założeniu dla wszystkich badań zasad rozliczeń analogicznych, jak ma to miejsce w przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W celu oszacowania kosztów wizyt specjalistycznych skorzystano z danych zawartych w Zarządzeniu nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [84]. Do listy badań wymienionej w projekcie programu lekowego wykonywanych u pacjentów w trakcie poszczególnych wizyt trwania terapii dopasowano odpowiednie rodzaje świadczeń zgodnie z obowiązującymi listami świadczeń specjalistycznych. Poniżej przedstawiono wycenę kwalifikacji oraz monitorowania terapii bezinterferonowej.

**Tabela 44.**  
**Wycena kwalifikacji do terapii bezinterferonowej**

| Badania wykonane w trakcie kwalifikacji                          | Typ świadczenia                           | Wycena świadczenia [pkt] |
|--|---|--------------------------|
| [REDACTED]   | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu | 17                       |
| [REDACTED]   | JGP G14 Małe zabiegi wątroby              | 10                       |
| <b>Łączna liczba punktów związana z kwalifikacją do programu</b> |   | <b>27</b>                |

**Tabela 45.**  
Wycena monitorowania terapii bezinterferonowej

| Tydzień terapii  | Badania wykonane w trakcie wizyty | Typ świadczenia                           | Wycena świadczenia [pkt] |
|--|-----------------------------------|---|--------------------------|
| <b>Terapia 12 tygodni</b>                              |                                   |   |                          |
| ■  | ████████████████████              | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7                        |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu | 17                       |
| ■  | ████████████████████              | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu | 17                       |
| <b>Łączna liczba punktów związana z monitorowaniem</b> |                                   |   | <b>52</b>                |
| <b>Terapia 24 tygodni</b>                              |                                   |   |                          |
| ■  | ████████████████████              | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7                        |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5                      |
| ■  | ████████████████████              | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu | 17                       |
| ■  | ████████████████████              | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu | 17                       |
| <b>Łączna liczba punktów związana z monitorowaniem</b> |                                   |   | <b>59</b>                |

**Tabela 46.**  
Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii bezinterferonowej

| Parametr               | Wycena [pkt]                 |                 | Cena za pkt NFZ |       | Koszt na terapię |
|------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-------|------------------|
|                        | Kwalifikacja + monitorowanie | Badania wątroby | AOS             | JGP   |                  |
| <b>Terapia 12 tyg.</b> | 17+52                        | 10              | 10 zł           | 52 zł | 1 205,00 zł      |
| <b>Terapia 24 tyg.</b> | 17+59                        | 10              | 10 zł           | 52 zł | 1 275,00 zł      |

AOS – Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna  
JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

W analizie przyjęto, że koszt punktu NFZ w 2014 oraz w 2015 roku rozliczanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wynosi 10 zł oraz w ramach hospitalizacji 52 zł. Na tej podstawie obliczono, że łączny koszt kwalifikacji oraz monitorowania terapii w ramach proponowanego programu lekowego wynosi około 1200 zł (Tabela 46). Należy podkreślić, że znaczna część kosztu związana jest z wykonaniem biopsji wątroby określającej zaawansowanie włóknienia wątroby (koszt przyjęto na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP G14). Nie wiadomo,

czy u wszystkich pacjentów konieczne jest wykonanie tak kosztownego badania, jednak w analizie wyceny kwalifikacji założono, że u wszystkich pacjentów badanie to zostaje przeprowadzone, co zawiąza koszt związany z kwalifikacją do leczenia ocenianą interwencją i stanowi podejście konserwatywne.

W analizie kwalifikację i monitorowanie aktualnie stosowanych schematów leczenia (terapię z zastosowaniem interferonów) rozliczono na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym* (Tabela 43) proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. Z uwagi na znikomy odsetek pacjentów przerywających terapię przeciwwirusową bezinterferonową wyznaczony koszt kwalifikacji i monitorowania (Tabela 46) przypisano każdemu pacjentowi rozpoczynającymi terapię.

#### 3.7.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

Terapia przeciwwirusowa powodować może szereg działań niepożądanych. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [19] w niniejszej analizie uwzględniono koszty tych działań niepożądanych, dla których wystąpiły istotne statystycznie różnice w częstości występowania w porównaniu ocenianej interwencji z komparatorami. Finalnie w analizie uwzględniono koszty następujących działań niepożądanych:

- anemia,
- wysypka,
- świąd,
- nudności,
- neutropenia.

Roczne koszty leczenia uwzględnionych działań niepożądanych oszacowano na podstawie ich wyceny odnalezionych w analizach ekonomicznych opublikowanych na stronach AOTM. Odnaleziono trzy analizy, w których oceniano koszt przynajmniej jednego z analizowanych działań niepożądanych:

- Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (2012.10) [33],
- Incivo® (telaprewir) w leczeniu WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych (2012) [32],
- Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu chłoniaka Hodgkinga i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (2013.03) [34].

Odnalezione dane dotyczyły poważnych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4), natomiast dane dotyczące częstości występowania wykorzystane w niniejszej analizie dotyczą ciężkich działań niepożądanych. Należy zaznaczyć, że ciężkie i poważne działania niepożądane nie są sobie tożsame, jednak ze względu na metodykę wyznaczania kosztów tych działań (uwzględniających hospitalizację, co kwalifikuje działanie niepożądane jako ciężkie), można przypuszczać, że tak oszacowane koszty dobrze odzwierciedlają koszty ciężkich działań niepożądanych.

Dane kosztowe uzyskane z powyższych źródeł zostały przeskalowane do grudnia 2014 uwzględniając wartość inflacji publikowanej przez GUS (uwzględniono współczynnik dotyczący zdrowia) [35]. Uzyskane wartości zastosowane w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 47.**  
**Jednorazowy koszt leczenia działań niepożądanych**

| Działanie niepożądane | NFZ          | NFZ + pacjent |
|-----------------------|--------------|---------------|
| Anemia                | 2 016, 09 zł | 2 038,05 zł   |
| Wysypka               | 2 519,82 zł  | 2 584,39 zł   |
| Świąd                 | 1 661,60 zł  | 1 891,14 zł   |
| Nudności              | 1 395,21 zł  | 1 403,73 zł   |
| Neutropenia           | 2 479,89 zł  | 2 491,95 zł   |

Odsetek pacjentów u których występują poszczególne działania niepożądane w zależności od rodzaju leczenia opisano w rozdziale 3.4.

### 3.7.5. Koszty stanów zdrowia

Oprócz kosztów związanych bezpośrednio z terapią przeciwwirusową (leki i monitorowanie terapii) w analizie rozważono także roczne koszty niezwiązane z terapią przeciwwirusową w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu. Odpowiednie wartości uzyskano z polskiego badania Kaczor 2012 [31] oraz analizy ekonomicznej dla TVR opublikowanej na stronach AOTM [56]. Odnalezione zostały także inne badania kosztowe (Orlewska 2003 [85], Simon 2006 [86]), dla których jednak nie oszacowano kosztów we wszystkich uwzględnionych stanach zdrowia – w szczególności w stanach związanych z wyzdrowieniem – w związku z czym, wartości z tych badań wykorzystano jedynie w obliczeniach analizy wrażliwości.

Koszty w poszczególnych stanach zdrowia w badaniu Kaczor 2012 oraz analizie ekonomicznej dla TVR oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ankietowani podawali standardowe procedury, jakie wykonuje się w czasie leczenia pacjenta w poszczególnych stanach zdrowia, następnie wyceniono wymienione procedury. Koszty związane z transplantacją wątroby w powyższych publikacjach wyznaczono oddzielnie, na podstawie danych zawartych w biuletynie Poltransplantu oraz katalogach NFZ (kwalifikacja do przeszczepów). Dane kosztowe uzyskane z powyższych źródeł (aktualne na rok 2011) zostały przeskalowane do grudnia 2014 uwzględniając wartość inflacji publikowanej przez GUS (uwzględniono współczynnik dotyczący zdrowia) [35]. Poniżej przedstawiono wartości wykorzystane w obliczeniach.

**Tabela 48.**  
**Roczny koszt leczenia stanów zdrowia pacjentów z WZW C [zł]**

| Stan zdrowia                       | Perspektywa |               |
|------------------------------------|-------------|---------------|
|                                    | NFZ         | NFZ + pacjent |
| Łagodne zwłóknienie wątroby        | 1 720       | 2 413         |
| Umiarkowane zwłóknienie wątroby    | 2 272       | 3 134         |
| CC                                 | 3 268       | 5 054         |
| Wyzdrowienie po łagodnym WZW C     | 357         | 427           |
| Wyzdrowienie po umiarkowanym WZW C | 464         | 810           |
| Wyzdrowienie po CC                 | 1 652       | 2 042         |
| DC                                 | 10 901      | 15 036        |
| HCC (pierwszy rok)                 | 37 943      | 39 389        |
| HCC (kolejne lata)                 | 37 943      | 39 389        |
| LT (pierwszy rok)                  | 251 742     | 254 045       |
| LT (kolejne lata)                  | 19 182      | 20 210        |

W obliczeniach analizy wrażliwości rozważono koszty stanów zdrowia oszacowanych w innych odnalezionych publikacjach (Orlewska 2003 [85], Simon 2006 [86]). Podobnie jak w przypadku kosztów w analizie podstawowej, wartości w analizie wrażliwości przeskalowano, uwzględniając wskaźniki inflacji przy założeniu, że wartości raportowane w wykorzystanych publikacjach były aktualne w roku 2003. Uzyskane wartości w poszczególnych stanach zdrowia przyporządkowano odpowiednio jako wartość maksymalna (scenariusz 5b) lub jako wartość minimalna (scenariusz 5a). Jeśli w danym stanie zdrowia wartość uzyskana z badania Orlewska 2003 była mniejsza od wartości uzyskanej z badania Simon 2006, to przypisana została ona do scenariusza minimalnego i na odwrót. Dla każdego stanu zdrowia oddzielnie porównywano wyniki, czyli w danym scenariuszu część wartości może pochodzić z jednego badania i część z drugiego. Wartość kosztów uwzględnionych w obliczeniach analizy wrażliwości wyznaczonych na podstawie badań Orlewska 2003 i Simon 2006 przedstawiono poniżej.

**Tabela 49.**  
**Roczny koszt leczenia stanów zdrowia pacjentów z WZW C [zł] – wartości wykorzystane w analizie wrażliwości**

| Stan zdrowia                    | Scenariusz minimalny (5a) |               | Scenariusz maksymalny (5b) |               |
|---------------------------------|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
|                                 | NFZ                       | NFZ + pacjent | NFZ                        | NFZ + pacjent |
| Łagodne zwłóknienie wątroby     | 602                       | 845           | 3 875                      | 5 383         |
| Umiarkowane zwłóknienie wątroby | 843                       | 1 162         | 3 875                      | 5 383         |
| CC                              | 1 608                     | 2 487         | 10 222                     | 15 811        |
| DC                              | -                         | -             | 35 909                     | 49 532        |
| HCC (pierwszy rok)              | 19 424                    | 20 164        | 49 343                     | 51 223        |
| HCC (kolejne lata)              | 19 424                    | 20 164        | 49 343                     | 51 223        |

| Stan zdrowia      | Scenariusz minimalny (5a) |               | Scenariusz maksymalny (5b) |               |
|-------------------|---------------------------|---------------|----------------------------|---------------|
|                   | NFZ                       | NFZ + pacjent | NFZ                        | NFZ + pacjent |
| LT (pierwszy rok) | 227 314                   | 229 394       | 257 918                    | 260 277       |
| LT (kolejne lata) | -                         | -             | 41 336                     | 43 552        |

Dla stanów, dla których nie odnaleziono odpowiednich kosztów, w analizie wrażliwości wykorzystano dane uwzględnione w analizie podstawowej.



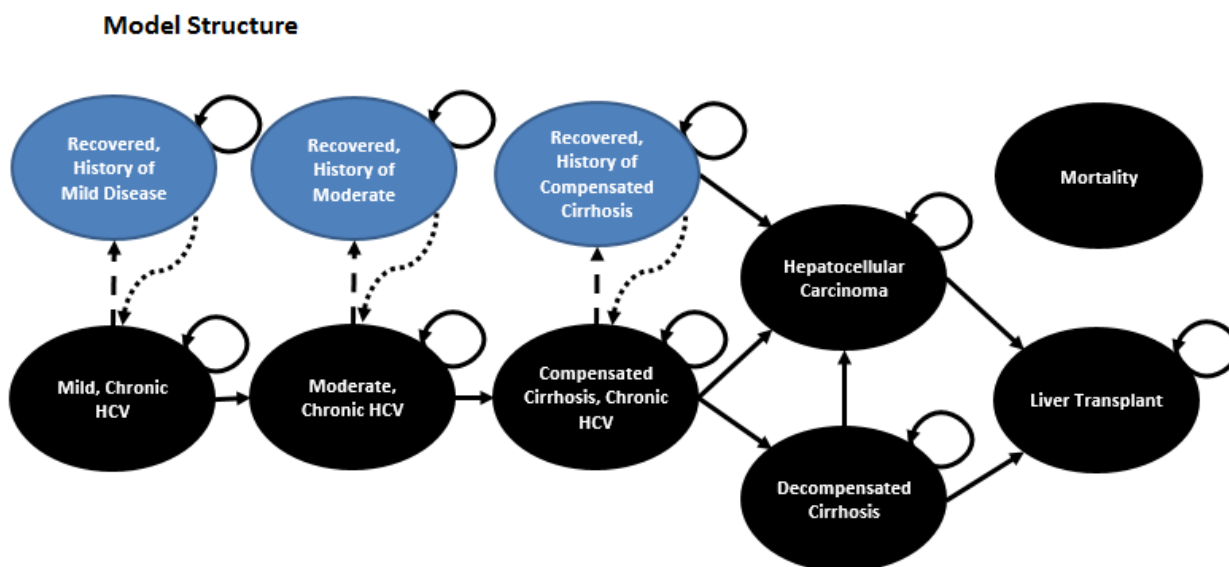
## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Niniejszy rozdział jest zaczerpnięty z opisu oryginalnego modelu HCV, z dokładnością do zmian zastosowanych w adaptacji do warunków polskich dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania przeszczepu wątroby oraz stóp dyskontowych. Opisano również analizę wrażliwości przeprowadzoną w oryginalnym modelu dotyczącą naturalnej progresji choroby (Grishchenko 2009), której nie przeprowadzono w niniejszej analizie.

### 4.1. Struktura modelu

Struktura modelu jest zbliżona do przyjętych w innych opublikowanych modelach dotyczących przewlekłego WZW C (Shepherd 2007, Hartwell 2011). Niniejszy model pozwala na symulację dożywotniej progresji choroby (Rysunek 2). Ten sam model został zastosowany niezależnie od genotypu (1 i 4) oraz historii leczenia (pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej). W przypadku uwzględnienia subpopulacji pacjentów z większym zaawansowaniem zwłóknienia wątroby, początkowe stany zdrowia (patrzac od lewej) nie są używane.

Rysunek 2.  
Schemat struktury modelu



### 4.2. Zgodność modelu z ścieżką kliniczną

Głównym wynikiem badań uwzględnionych w analizie klinicznej jest SVR, zdefiniowany jako niewykrywalny poziom HCV RNA w krwi pacjenta po 12/24 tygodniach po zakończeniu leczenia. Terapia ocenianą technologią trwa 12 lub 24 tygodnie. W związku z tym, w oryginalnym modelu HCV wszystkie koszty i efekty związane z leczeniem są naliczane wyłącznie w pierwszym roku analizy.

W warunkach polskich okres ten może wydłużyć się nawet do 1,5 roku dla terapii interferonowej trwającej 48 tygodni i oceny SVR 24 po zakończeniu terapii, jednak w związku z brakiem ingerencji w strukturę obliczeń oryginalnego modelu, przyjęto spójne i konserwatywne założenie o naliczaniu wszystkich efektów i kosztów terapii w pierwszym roku.

### **Model naturalnej historii choroby**

Niniejszy model naturalnej historii choroby bazuje na wcześniej opublikowanych modelach naturalnego przebiegu przewlekłego WZW typu C (Shepherd 2007, Hartwell 2011). Schematycznie model przedstawia sześć stanów zdrowia związanych z wątrobą i progresją choroby (łagodne zwłóknienie, umiarkowane zwłóknienie, wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC), rak wątrobowokomórkowy (HCC) oraz przeszczep wątroby (LT); trzy stany związane z remisją choroby nazywaną SVR (zdrowy z historią łagodnego zwłóknienia, zdrowy z historią umiarkowanego zwłóknienia, zdrowy z historią CC) oraz śmiertelność (stan pochłaniający uwzględniający zarówno zgony związane z wątrobą, jak i niezwiązane z przewlekłym WZW C). DC, HCC oraz LT posiadają osobne stany zdrowia dla pierwszego roku i kolejnych lat, nie zaprezentowano ich jednak na schemacie modelu (Rysunek 2). Założono dodatkowo, że naturalna historia choroby dla genotypów 1 i 4 jest identyczna. Trzy wejściowe stany zdrowia związane są z poziomem zwłóknienia wątroby: łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1 w skali METAVIR), umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) oraz wyrównana marskość wątroby (F4), z możliwymi rocznymi przejściami pomiędzy stanami. Pacjenci ze zwłóknieniem pomostowym przypisani są do stanu umiarkowanego zwłóknienia wątroby zamiast do wyrównanej marskości wątroby, co może powodować zaburzenia wyników na niekorzyść terapii przeciwwirusowej.

W pierwszym roku analizy na początku modelowania pacjenci rozpoczynają leczenie. Pacjenci, którzy nie uzyskali SVR, są narażeni na progresję choroby tak samo, jak pacjenci nigdy nieleczeni. W przypadku braku skutecznego leczenia pacjenci mogą pozostać w aktualnym stanie zdrowia bądź przejść do bardziej zaawansowanych stanów zdrowia. Część pacjentów z wyrównaną marskością wątroby przejdzie do stanów DC oraz HCC. Stan DC został przyjęty jako pojedynczy stan.

Część pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby otrzyma przeszczep wątroby. Również pacjenci z HCC mogą otrzymać przeszczep, co nie jest zgodne z modelem Hartwell 2011, ale zostało potwierdzone przez ekspertów brytyjskich w oryginalnym modelu HCV oraz jest zgodne z innymi modelami. Podejście takie jest zgodne również z polskimi danymi o transplatacji publikowanymi przez PolTransplant [53].

Autorzy oryginalnego modelu HCV zwracają uwagę na fakt, że prawdopodobieństwa przejść między stanami dotyczące skuteczności nie zmieniają się w czasie. Niemniej jednak w toku prac nad oryginalnym modelem HCV odnaleziono jedno badanie (Grishchenko 2009), w którym raportowano różne prawdopodobieństwa przejść między łagodnym a umiarkowanym zwłóknieniem wątroby oraz między umiarkowanym zwłóknieniem wątroby a marskością wątroby w zależności od wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia (30 lat, 40 lat, 50 lat). Nie należy interpretować wyników badania

Grishchenko 2009 jako zmienne w czasie, czyli iż wraz z wiekiem pacjenta zmienia się prawdopodobieństwo, z jakim może on przejść do kolejnych stanów włóknienia wątroby; oznaczają jedynie różne prawdopodobieństwa dla różnych grup wiekowych na początku leczenia (tj. osoba rozpoczynająca leczenie w wieku 40–49 lat z takim samym prawdopodobieństwem przechodzi przez kolejne stopnie zwłóknienia wątroby w pierwszym cyklu, jak i w 10. bądź 20.). Dane opisane w badaniu Grishchenko 2009 nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie, ponieważ odnoszą się wyłącznie do wieku początkowego, natomiast wiek początkowy pacjentów uzyskany z polskich badań oszacowano w sposób wiarygodny i nie podlega on zmianom w analizach wrażliwości.

W analizie założono brak możliwości uzyskania spontanicznej remisji choroby. Założenie to może być uzasadnione faktem, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo jest bliskie 0. [24, 25]

Model wykorzystuje cykle o długości jednego roku, które są zgodne z danymi epidemiologicznymi występującymi w literaturze oraz relatywnie krótkie dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W modelu zastosowano dyskontowanie wyników na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych (QALY), co jest zgodne z polskimi minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz ekonomicznych [36].

### **Efekty związane z SVR oraz założenia o stanach dotyczących wyleczenia**

W przypadku sukcesu leczenia pacjenci uzyskują SVR, co w modelu jest reprezentowane przez stany stałe (czyli bez progresji choroby), poza przypadkiem reinfekcji (na schemacie stany oznaczone na niebiesko). Nie ma wiarygodnych dowodów klinicznych na poparcie tezy, że SVR wstrzymuje postęp zwłóknienia wątroby. W publikacji Pearlman 2011 opisany został przegląd literatury, według którego pacjenci z SVR doświadczają istotnie mniej komplikacji wątrobowych, HCC oraz zgonów powiązanych z wątrobą. Autorzy przeglądu wskazują również, że SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%). W konsekwencji autorzy wskazują, że SVR jest efektem klinicznie znaczącym i stałym markerem zwalczania wirusa. W europejskiej analizie Veldt 2004 wykazano, że 5-letnie przeżycie pacjentów z SVR jest porównywalne z przeżyciem w populacji ogólnej, uwzględniając płeć i wiek.

Bardziej aktualne publikacje również sugerują lepsze prognozy dla pacjentów z SVR niż dla pacjentów bez SVR. SVR jest uznany za ogólnie akceptowalny, najlepszy zastępczy punkt końcowy dla długoterminowych wyników klinicznych i w konsekwencji zakłada się, że osiągnięcie SVR zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu i progresji choroby. W związku z tym modelowanie długoterminowych wyników zdrowotnych, w tym QALY, oparto w analizie o wyniki dotyczące tego punktu końcowego.

### **Reinfekcja**

Dla pacjentów z osiągniętym SVR możliwe jest wystąpienie reinfekcji. Pacjenci tacy wracają do stanu odpowiedniego stanu w zależności od poziomu zwłóknienia wątroby. W oryginalnym modelu HCV

prawdopodobieństwo reinfekcji oszacowano na poziomie 1% na rok, na podstawie opinii eksperta. Taką samą wartość przyjęto w modelu adaptowanym do warunków polskich.

### **HCC u pacjentów po SVR**

Rozwój HCC u pacjentów po uzyskaniu SVR jest modelowany wyłącznie dla pacjentów z CC, którzy mimo braku wirusa dalej pozostają zagrożeni rozwojem HCC. Jest to zgodne z pracą Veldt 2004. W publikacji Poynard 2002 połączono wyniki czterech badań randomizowanych dotyczących 3010 nieleczonych wcześniej pacjentów. W wyniku tego wykazano, że pacjenci, którzy uzyskali SVR z łagodnym lub umiarkowanym zwłóknieniem wątroby, mają takie samo ryzyko zgonu, włączając w to zgon z powodu HCC, jak populacja ogólna. W badaniu Tanaka 2007 dotyczącym 266 pacjentów, którzy uzyskali SVR, skumulowana zapadalność na HCC była istotnie wyższa wśród pacjentów z poważnym zwłóknieniem wątroby (F3-F4). Podczas gdy ryzyko HCC, LT i zgonu związanego z wątrobą jest znacząco zredukowane u pacjentów z zaawansowanym przewlekłym WZW C po SVR, u pacjentów z marskością wątroby długoterminowe ryzyko rozwoju HCC pozostaje wysokie. Niniejszy model został dostosowany do dowodów przedstawionych powyżej i umożliwiono w nim progresję do HCC ze stanu CC również po uzyskaniu SVR.

Podsumowując, niniejszy model dzieli pacjentów, którzy uzyskali SVR, w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby, co jest zgodne z modelem Hartwell 2011. Podział ten jest związany z różnym ryzykiem dla pacjentów z SVR w zależności od stopnia choroby: dla pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem ryzyko zgonu i rozwoju HCC jest takie samo, jak w populacji ogólnej, natomiast dla pacjentów z CC zwiększono ryzyko rozwoju HCC. Zostało to zaprezentowane na schemacie przedstawiającym strukturę modelu (rozd. 4.1, Rysunek 2).

### **Ryzyko zgonu**

Ryzyko zgonu związanego z wątrobą występuje wyłącznie w stanach DC, HCC oraz LT, zgon z powodu innych przyczyn może wystąpić w dowolnym stanie. W związku z dyskusją przedstawioną we wcześniejszych paragrafach, dla pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą założono prawdopodobieństwo zgonu takie samo, jak w przypadku populacji ogólnej. Dla pacjentów z CC prawdopodobieństwo zgonu również jest takie samo, jak w przypadku populacji ogólnej, poza przypadkiem rozwoju HCC. Stany reprezentowane przez bardziej zaawansowaną chorobę wątroby (DC, HCC) oraz LT są powszechnie akceptowane jako odrębne etapy postępującej choroby wątroby i, jako takie, niosą zwiększone ryzyko zgonu.

## **4.3. Opcje modelu**

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są

domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
**Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy**

| Arkusz                       | Charakterystyka   |
|------------------------------|---|
| <b>Cover Sheet</b>           | Strona tytułowa.  |
| <b>Structure</b>             | Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.   |
| <b>List of Abbreviations</b> | Arkusz zawierający indeks skrótów używanych w modelu.   |
| <b>AbbVie Dosing</b>         | Arkusz zawierający informacje o dawkowaniu preparatów Viekirax® i Exviera® dla każdej z rozważanych populacji.  |
| <b>Possible Comparisons</b>  | Arkusz zawierający listę możliwych do wyboru komparatorów dla każdej z rozważanych populacji.   |
| <b>InputsOutputs</b>         | Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu, wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce, dane źródłowe o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia i naturalnego przebiegu choroby oraz zawierający zestawienie wyników analizy deterministycznej. |
| <b>Inputs (PSA)</b>          | Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów wykorzystane w analizie PSA, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „InputsOutputs”.   |
| <b>Outputs (PSA)</b>         | Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.  |
| <b>Drop-down Menus</b>       | Zestawienie wszystkich opcji możliwych do zmiany w analizie.  |
| <b>Defaults</b>              | Zestawienie domyślnych formuł wykorzystywanych na arkuszu „InputsOutputs”.  |
| <b>Treatment Library</b>     | Zestawienie wszystkich danych związanych z terapiami dla każdej z rozważanych populacji, ustalonych w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „InputsOutputs”.  |
| <b>3D Inputs</b>             | Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej, bezpieczeństwie, spadku użyteczności związanym z terapią i długości trwania terapii dla ocenianej interwencji.   |
| <b>TPV + PR Inputs</b>       | Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej, bezpieczeństwie, spadku użyteczności związanym z terapią i długości trwania terapii dla terapii zawierającej TVR.  |
| <b>BOC + PR Inputs</b>       | Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej, bezpieczeństwie, spadku użyteczności związanym z terapią i długości trwania terapii dla terapii zawierającej BOC.  |
| <b>PR Inputs</b>             | Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej, bezpieczeństwie, spadku użyteczności związanym z terapią i długości trwania terapii dla terapii PegIFN.  |
| <b>NMA Inputs</b>            | Zestawienie efektywności klinicznych dla genotypu pierwszego uzyskanych z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, wraz z zestawem wylosowanych wartości dla analizy PSA.   |
| <b>Mortality</b>             | Zestawienie ogólnych prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.   |
| <b>Polish Costs Inputs</b>   | Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.  |

Arkusz *InputsOutputs*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 3 sekcje:

- *Results* – zawiera wyniki deterministyczne analizy.

- *Inputs and Treatments* – umożliwia zmianę źródła efektywności pomiędzy wynikami porównania pośredniego (NMA, możliwe wyłącznie dla genotypu 1) a wynikami uzyskanymi wprost z badań oraz wybór opcji związanych [REDAKTOWANE], perspektywą, wysokością prognozy opłacalności, długością trwania terapii, rozważanej populacji (historia leczenia, genotyp, stopień zwłóknienia) oraz wybór komparatorów. Dodatkowo znajdują się w tej części dane dotyczące kosztów i efektów zgodnych z wybranymi opcjami.
- *Disease-related inputs* – umożliwia zmianę dowolnych wartości parametrów związanych z naturalnym przebiegiem choroby, kosztami stanów zdrowia i działań niepożądanych, użytecznościami stanów zdrowia, horyzontem czasowym oraz dyskontowaniem.

#### 4.4. Dostosowanie modelu do warunków polskich

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich do modelu dodano opcje wymagane w polskich analizach oraz zaktualizowano wartości parametrów. Następujące opcje zostały dodane do modelu w ramach dostosowania:

- perspektywa analizy,  
[REDAKTOWANE]
- cena progowa.

Określono na nowo wartości następujących parametrów:

- charakterystyka początkowa pacjentów:
  - wiek,
  - płeć,
  - poziom włóknienia wątroby,
- efektywność ocenianych terapii,
- bezpieczeństwo ocenianych terapii,
- koszty leków oraz kwalifikacji i monitorowania,
- koszty związane z leczeniem stanów zdrowia oraz działań niepożądanych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- inne:
  - czas trwania leczenia,
  - śmiertelność ogólna,
  - prawdopodobieństwa uzyskania przeszczepu wątroby.

## 5. WYNIKI

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki deterministyczne oraz prawdopodobieństwo opłacalności w każdej z rozważanych populacji. Szczegółowe wyniki analizy PSA, w tym płaszczyzny i krzywe opłacalności oraz wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, zaprezentowano w osobnym dokumencie dołączonym do analizy [87].

### 5.1. Perspektywa NFZ

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



---

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

---

Tabela 53.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D+RBV                              | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
| <b>Koszty całkowite</b>                | ████                                | 58 280  | 145 945     | 118 133     | ████                                    | 68 957  | 152 435     | 125 703     | ████    | 108 099 | 190 105     | 201 912     |
| <b>QALY</b>                            | ████                                | 13,92   | 14,40       | 14,27       | ████                                    | 11,56   | 12,29       | ████        | ████    | 7,38    | 8,16        | 7,91        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    |                                     | ██      | ██          | ██          |   | ██      | ██          | ██          |         | ██      | ██          | ██          |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Koszty całkowite</b>                | ████                                | 58 280  | 145 945     | 118 133     | ████                                    | 68 957  | 152 435     | 125 703     | ████    | 108 099 | 190 105     | 201 912     |
| <b>QALY</b>                            | ████                                | 13,92   | 14,40       | 14,27       | ████                                    | 11,56   | 12,29       | 12,10       | ████    | 7,38    | 8,16        | 7,91        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    |                                     | ██      | ██          | ██          |   | ██      | ██          | ██          |         | ██      | ██          | ██          |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |

Tabela 54.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – leczeni wcześniej

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D+RBV                              | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 64 667  | 152 489     | 145 947     |   | 79 920  | 161 715     | 156 856     |         | 110 138 | 191 333     | 229 308     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 64 667  | 152 489     | 145 947     |   | 79 920  | 161 715     | 156 856     |         | 110 138 | 191 333     | 229 308     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |

Tabela 55.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|                                 | 3D                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D                                      | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Koszty całkowite                |                                     | 57 137  | 144 818     | 117 720     |   | 67 076  | 150 581     | 125 023     |         | 96 372  | 179 345     | 191 350     |
| QALY                            |                                     | 13,99   | 14,47       | 14,30       |   | 11,69   | 12,41       | 12,15       |         | 8,10    | 8,81        | 8,55        |
| Inkrementalne koszty vs 3D±RBV  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Inkrementalne QALY vs 3D±RBV    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| ICUR                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Cena progowa                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
|                                 |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Koszty całkowite                |                                     | 57 137  | 144 818     | 117 720     |   | 67 076  | 150 581     | 125 023     |         | 96 372  | 179 345     | 191 350     |
| QALY                            |                                     | 13,99   | 14,47       | 14,30       |   | 11,69   | 12,41       | 12,15       |         | 8,10    | 8,81        | 8,55        |
| Inkrementalne koszty vs 3D±RBV  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Inkrementalne QALY vs 3D±RBV    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| ICUR                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Cena progowa                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |

Tabela 56.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b - wcześniej leczenia

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|                                 | 3D                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D                                      | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Koszty całkowite                |                                     | 64 667  | 152 489     | 145 947     |   | 79 920  | 161 715     | 156 856     |         | 110 138 | 191 333     | 229 308     |
| QALY                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| Inkrementalne koszty vs 3D±RBV  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Inkrementalne QALY vs 3D±RBV    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| ICUR                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Cena progowa                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
|                                 |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Koszty całkowite                |                                     | 64 667  | 152 489     | 145 947     |   | 79 920  | 161 715     | 156 856     |         | 110 138 | 191 333     | 229 308     |
| QALY                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| Inkrementalne koszty vs 3D±RBV  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Inkrementalne QALY vs 3D±RBV    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| ICUR                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| Cena progowa                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |

Tabela 57.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         | CC (F4) |         |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|---|---------|---------|---------|
|                                 | 2D+RBV                              | IFN+RBV | 2D+RBV                                  | IFN+RBV | 2D+RBV  | IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 59 483  |   | 69 401  |         | 98 694  |
| QALY                            |                                     | 14,00   |   | 11,69   |         | 8,10    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    |                                     |         |   |         |         |         |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 59 483  |   | 69 401  |         | 98 694  |
| QALY                            |                                     | 14,00   |   | 11,69   |         | 8,10    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    |                                     |         |   |         |         |         |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |

Tabela 58.  
Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – leczeni wcześniej

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         | CC (F4) |         |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|---|---------|---------|---------|
|                                 | 2D+RBV                              | IFN+RBV | 2D+RBV                                  | IFN+RBV | 2D+RBV  | IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 64 883  |   | 80 756  |         | 110 550 |
| QALY                            |                                     | 12,26   |   | 9,81    |         | 6,58    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    |                                     |         |   |         |         |         |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 64 883  |   | 80 756  |         | 110 550 |
| QALY                            |                                     | 12,26   |   | 9,81    |         | 6,58    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    |                                     |         |   |         |         |         |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |

## 5.2. Perspektywa łączna (NFZ + pacjent)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 61.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D+RBV                              | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 65 259  | 150 219     | 123 096     |   | 80 396  | 161 040     | 135 030     |         | 126 660 | 204 068     | 217 353     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 13,92   | 14,40       | 14,27       |   | 11,56   | 12,29       | 12,10       |         | 7,38    | 8,16        | 7,91        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    | -                                   | 0,83    | 0,35        | 0,47        | -                                       | 1,23    | 0,50        | 0,69        | -       | 1,71    | 0,93        | 1,18        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 65 259  | 150 219     | 123 096     |   | 80 396  | 161 040     | 135 030     |         | 126 660 | 204 068     | 217 353     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 13,92   | 14,40       | 14,27       |   | 11,56   | 12,29       | 12,10       |         | 7,38    | 8,16        | 7,91        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    | -                                   | 0,83    | 0,35        | 0,47        | -                                       | 1,23    | 0,50        | 0,69        | -       | 1,71    | 0,93        | 1,18        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |

Tabela 62.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1a – leczeni wcześniej

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D+RBV                              | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 74 569  | 158 521     | 153 053     |   | 94 233  | 171 935     | 168 211     |         | 130 165 | 205 318     | 243 850     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    | -                                   | 1,32    | 0,74        | 0,86        | -                                       | 1,97    | 1,07        | 1,29        | -       | 1,99    | 1,13        | 1,17        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
|  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Koszty całkowite</b>                |                                     | 74 569  | 158 521     | 153 053     |   | 94 233  | 171 935     | 168 211     |         | 130 165 | 205 318     | 243 850     |
| <b>QALY</b>                            |                                     | 12,32   | 12,90       | 12,77       |   | 9,90    | 10,81       | 10,59       |         | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D+RBV</b>  |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D+RBV</b>    | -                                   | 1,32    | 0,74        | 0,86        | -                                       | 1,97    | 1,07        | 1,29        | -       | 1,99    | 1,13        | 1,17        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     |         |             |             |   |         |             |             |         |         |             |             |

Tabela 63.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D                                      | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
| <b>Koszty całkowite</b>                | █                                   | 63 638  | 148 621     | 122 510     | █                                       | 78 015  | 158 692     | 134 169     | █       | 110 487 | 189 229     | 202 786     |
| <b>QALY</b>                            | █                                   | 13,99   | 14,47       | 14,30       | █                                       | 11,69   | 12,41       | 12,15       | █       | 8,10    | 8,81        | 8,55        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D±RBV</b>  |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D±RBV</b>    | -                                   | 0,78    | 0,30        | 0,48        | -                                       | 1,16    | 0,43        | 0,70        | -       | 1,15    | 0,43        | 0,70        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Koszty całkowite</b>                | █                                   | 63 638  | 148 621     | 122 510     | █                                       | 78 015  | 158 692     | 134 169     | █       | 110 487 | 189 229     | 202 786     |
| <b>QALY</b>                            | █                                   | 13,99   | 14,47       | 14,30       | █                                       | 11,69   | 12,41       | 12,15       | █       | 8,10    | 8,81        | 8,55        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D±RBV</b>  |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D±RBV</b>    | -                                   | 0,78    | 0,30        | 0,48        | -                                       | 1,16    | 0,43        | 0,70        | -       | 1,15    | 0,43        | 0,70        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | █       | █           | █           |   | █       | █           | █           |         | █       | █           | █           |

Tabela 64.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1b - wcześniej leczeni

| Parametr                               | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         |             |             | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         |             |             | CC (F4) |         |             |             |
|--|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|---|---------|-------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|
|  | 3D                                  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D                                      | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV | 3D+RBV  | IFN+RBV | TVR+IFN+RBV | BOC+IFN+RBV |
| <b>Koszty całkowite</b>                | ████                                | 74 569  | 158 521     | 153 053     | ████                                    | 94 233  | 171 935     | 168 211     | ████    | 130 165 | 205 318     | 243 850     |
| <b>QALY</b>                            | ████                                | 12,32   | 12,90       | 12,77       | ████                                    | 9,90    | 10,81       | 10,59       | ████    | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D±RBV</b>  |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D±RBV</b>    | -                                   | 1,35    | 0,77        | 0,90        | -                                       | 1,99    | 1,09        | 1,31        | -       | 2,01    | 1,14        | 1,19        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Koszty całkowite</b>                | ████                                | 74 569  | 158 521     | 153 053     | ████                                    | 94 233  | 171 935     | 168 211     | ████    | 130 165 | 205 318     | 243 850     |
| <b>QALY</b>                            | ████                                | 12,32   | 12,90       | 12,77       | ████                                    | 9,90    | 10,81       | 10,59       | ████    | 6,64    | 7,51        | 7,47        |
| <b>Inkrementalne koszty vs 3D±RBV</b>  |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Inkrementalne QALY vs 3D±RBV</b>    | -                                   | 1,35    | 0,77        | 0,90        | -                                       | 1,99    | 1,09        | 1,31        | -       | 2,01    | 1,14        | 1,19        |
| <b>ICUR</b>                            |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Prawdopodobieństwo opłacalności</b> |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |
| <b>Cena progowa</b>                    |                                     | ████    | ████        | ████        |   | ████    | ████        | ████        |         | ████    | ████        | ████        |

Tabela 65.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         | CC (F4) |         |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|---|---------|---------|---------|
|                                 | 2D+RBV                              | IFN+RBV | 2D+RBV                                  | IFN+RBV | 2D+RBV  | IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 65 965  |   | 80 320  |         | 112 782 |
| QALY                            |                                     | 14,00   |   | 11,69   |         | 8,10    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    | -                                   | 0,73    | -                                       | 1,07    | -       | 1,00    |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 65 965  |   | 80 320  |         | 112 782 |
| QALY                            |                                     | 14,00   |   | 11,69   |         | 8,10    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    | -                                   | 0,73    | -                                       | 1,07    | -       | 1,00    |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |

Tabela 66.  
Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 4 – leczeni wcześniej

| Parametr                        | Łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1) |         | Umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3) |         | CC (F4) |         |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|---|---------|---------|---------|
|                                 | 2D+RBV                              | IFN+RBV | 2D+RBV                                  | IFN+RBV | 2D+RBV  | IFN+RBV |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 75 182  |   | 95 489  |         | 131 013 |
| QALY                            |                                     | 12,26   |   | 9,81    |         | 6,58    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    | -                                   | 1,40    | -                                       | 2,10    | -       | 2,00    |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |
|                                 |                                     |         |   |         |         |         |
| Koszty całkowite                |                                     | 75 182  |   | 95 489  |         | 131 013 |
| QALY                            |                                     | 12,26   | 11,91                                   | 9,81    |         | 6,58    |
| Inkrementalne koszty vs 2D+RBV  |                                     |         |   |         |         |         |
| Inkrementalne QALY vs 2D+RBV    | -                                   | 1,40    | -                                       | 2,10    | -       | 2,00    |
| ICUR                            |                                     |         |   |         |         |         |
| Prawdopodobieństwo opłacalności |                                     |         |   |         |         |         |
| Cena progowa                    |                                     |         |   |         |         |         |

## 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości parametrów rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z wynikami przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 67.  
Zestawienie parametrów jednokierunkowych analiz wrażliwości w analizie ekonomicznej

| Scenariusz    | Zmieniany parametr  | Wartość w analizie podstawowej                        | Wartość w analizie wrażliwości                          | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|---------------|---|---|---|---------------------------------|
| Scenariusz 1  | Efektywność terapii w genotypie 1 (rozd. 3.3.2, 3.3.3 oraz 3.3.4) |   | Rozdz. 14.3, Tabela 78, Tabela 79, Tabela 80, Tabela 81 | str. 45                         |
| Scenariusz 2  | Długość trwania terapii (rozd. 3.5)                               | Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 27, Tabela 28 | Maksymalny czas trwania terapii                         | str. 51                         |
| Scenariusz 3  | Użyteczność stanów zdrowia (rozd. 3.6.1)                          | Na podstawie Wright 2006, Tabela 36                   | Na podstawie Chong 2003, Tabela 36                      | str. 60                         |
| Scenariusz 4  | Użyteczność związana z terapią (rozd. 3.6.2)                      | Tabela 37   | Brak zmiany użyteczności                                | str. 62                         |
| Scenariusz 5a | Koszty stanów zdrowia (rozd. 3.7.5)                               | Tabela 48   | Wartości minimalne, Tabela 49                           | str. 71                         |
| Scenariusz 5b |   |   | Wartości maksymalne, Tabela 49                          |                                 |
| Scenariusz 6a | Naturalny przebieg choroby (rozd. 3.2)                            | Tabela 19   | Wartości minimalne, Tabela 19                           | str. 41                         |
| Scenariusz 6b |   |   | Wartości maksymalne, Tabela 19                          |                                 |
| Scenariusz 7a | Stopy dyskontowe (rozd. 2.10)                                     | 5% - koszty<br>3,5% efekty zdrowotne                  | 5% - koszty<br>0% efekty zdrowotne                      | str. 33                         |
| Scenariusz 7b |   |   | 0% - koszty<br>0% efekty zdrowotne                      |                                 |
| Scenariusz 7c |   |   | 5% - koszty<br>5% efekty zdrowotne                      |                                 |

### 6.2. Wyniki

Szczegółowe wyniki przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości zostały przedstawione w dołączonym aneksie do analizy [87]. W poniższych rozdziałach przedstawiono krótkie podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości biorąc pod uwagę wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów na uzyskany w analizie podstawowej współczynnik kosztów-użyteczności.



**Pacjenci z genotypem 1a**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Pacjenci z genotypem 1b**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Pacjenci z genotypem 4**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. WALIDACJA

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. 14.2.1) nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których oceniono terapię 3D±RBV (2D+RBV) w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C. Nie ma zatem analizy, z której wynikami byłoby możliwe pełne porównanie wyników otrzymanych w niniejszej analizie.

W ramach dodatkowego przeszukania baz danych medycznych odnaleziono inne analizy, w których porównano terapię trójlekową BOC/TVR+IFN+RBV oraz standardową terapię dwulekową IFN+RBV. Jak wskazują wyniki takich analiz, leczenie pacjenta za pomocą terapii trójlekowej wiąże się z uzyskaniem lepszych wyników zdrowotnych wyrażonych za pomocą QALY lub LY w porównaniu z terapią dwulekową, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie (przy czym należy pamiętać, że tutaj wszystkie leki oceniono względem terapii 2D/3D).

W przypadku porównania w tych analizach terapii trójlekowej z wykorzystaniem TVR lub BOC, otrzymane wyniki nie są jednoznaczne, tj. nie da się stwierdzić o przewadze którejś z tych interwencji ze względu na generowane QALY bądź LY.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

W trakcie prac nad analizą nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie szczegółowej walidacji wartości parametrów dotyczących efektywności ocenionych interwencji.

W publikacji Kaczor 2012 [42], na podstawie której przyjęto w niniejszej analizie czas trwania terapii schematem PegIFN+RBV wśród chorych z GT1 przedstawia także wyniki w zakresie skuteczności tej terapii wśród pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, skuteczność tego schematu, określona jako uzyskanie odpowiedzi SVR, wynosi około 45% wśród

pacjentów wcześniej nieleczonych oraz około 33% wśród pacjentów wcześniej leczonych. W zestawieniu z danymi o efektywności wykorzystanymi w niniejszej analizie, badanie Kaczor 2012 wskazuje na wyższą skuteczność schematu PegIFN+RBV w grupie pacjentów wcześniej leczonych oraz na niższą wśród chorych wcześniej nieleczonych.

W polskim badaniu obserwacyjnym Juszczyk 2005 [40, 41], SVR uzyskano częściej wśród chorych wcześniej nieleczonych (58,7%) niż wśród wcześniej leczonych (47,8%). Analogicznie jak na podstawie publikacji Kaczor 2012 można stwierdzić, że skuteczność schematu PegIFN+RBV w grupie wcześniej nieleczonych jest wyższa niż przyjęta w niniejszej analizie. Nie udało się zidentyfikować zaobserwowanych rozbieżności pomiędzy wynikami tych badań, a wynikami wskazanymi przez badania RCT. W badaniach Kaczor 2012 oraz Juszczyk 2005 nie podano szczegółowej charakterystyki kryteriów włączenia pacjentów.

Nie odnaleziono badań pozwalających na dokonanie walidacji wartości dotyczących efektywności dla pozostałych z uwzględnionych w niniejszej analizie interwencji.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

### Wyniki

W zakresie oceny klinicznej w przypadku porównania terapii 2D/3D±RBV względem komparatorów wyniki analizy wskazują jednoznacznie na przewagę ocenianej interwencji. Oszacowane różnice w QALY mieszczą się w zakresie od [REDACTED] w zależności od przyjętego komparatora oraz wybranej subpopulacji pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z genotypem 1b. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi pacjenci z genotypem 1b stanowią najliczniejszą grupę spośród wszystkich osób z populacji docelowej niniejszej analizy [28]. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wnioski końcowe**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej, terapia 2D/3D±RBV jest zawsze bardziej efektywna [Redacted] niż terapia za pomocą uwzględnionych komparatorów.

[Redacted text block]

## 9. OGRANICZENIA

- Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji zaimplementowano na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy.
- W ramach analizy klinicznej nie udało się zróżnicować efektywności komparatorów pomiędzy rozważanymi w analizie ekonomicznej podgrupami pacjentów (za wyjątkiem populacji wcześniej nieleczonych z GT1a i CC). Z tego względu zaimplementowane do analizy ekonomicznej dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji mogą być zawyżone bądź zaniżone względem faktycznej efektywności w poszczególnych populacjach. Dodatkowo na potrzeby analizy ekonomicznej odsetek pacjentów z SVR w poszczególnych podgrupach wyznaczono na podstawie współczynników OR oraz wartości SVR dla interwencji bazowej w danej podgrupie.
- Do obliczeń przyjęto efektywność z terapii o odpowiedniej długości terapii do odpowiednich populacji (zgodnie z ChPL, np. 48 tyg. BOC dla osób z CC), chociaż nie zawsze badania włączone do porównania pośredniego były przeprowadzone na odpowiednich populacjach.
- W analizie uwzględniono występowanie ciężkich działań niepożądanych. Odpowiednie dane zostały zaimplementowane na podstawie wyników analizy klinicznej, przy czym dostępne dane dotyczyły występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem. Z tego względu dokonano odpowiednich przeliczeń, co mogło prowadzić do zawyżenia bądź zaniżenia częstości występowania tych zdarzeń dla poszczególnych interwencji.
- W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu. Model ten wiąże się z następującymi ograniczeniami technicznymi:
  - porównanie uwzględniające wyłącznie jedną linię leczenia,
  - brak możliwości uzyskania wyników średnich niezależnych od historii leczenia,
  - uwzględnienie maksymalnie 5 działań niepożądanych leków,
- Prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia (za wyjątkiem przejścia do stanu „przeszczep wątroby”) przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem i nie dokonywano osobnego przeszukania w celu zidentyfikowania alternatywnych wartości dla tych parametrów. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż w oryginalnym modelu odpowiednie wartości przyjęto na podstawie wiarygodnych zagranicznych raportów HTA. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu HCV stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Czas trwania terapii poszczególnymi interwencjami określono głównie na podstawie wyników badań RCT. Jedynie dla pacjentów z genotypem 1 leczonych za pomocą schematu PegIFN+RBV odnaleziono polskie dane dotyczące czasu trwania terapii.

- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z prowadzoną terapią przyjęto na podstawie oryginalnego modelu, gdzie źródłem danych były badania RCT.
- Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia określono na podstawie odnalezionych innych analiz ekonomicznych oraz badania Kaczor 2012 [31]. Odpowiednie wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem w celu uwzględnienia możliwego wzrostu kosztów leczenia na przestrzeni lat. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Należy też wziąć pod uwagę, że odnalezione dane dotyczyły poważnych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4), natomiast w niniejszej analizie uwzględniono ciężkie działania niepożądane.
- Koszty związane z diagnostyką, monitorowaniem i kwalifikacją do terapii bezinterferonowej (2D/3D±RBV) przyjęto na podstawie wyceny procedur z katalogu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W rzeczywistości koszty te w przypadku utworzenia nowego programu lekowego będą wycenione w ramach nowej procedury.
- W analizie koszty leków refundowanych przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Nie uwzględniono ewentualnych rabatów lub umów podziału ryzyka zawartych pomiędzy producentami tych leków a Ministerstwem Zdrowia. Dodatkowo w analizie przyjęto zerowy koszt rybawiryny.



## 10. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza ekonomiczna miała na celu określenie opłacalności preparatów Viekirax® i Exviera® stosowanych z innymi produktami leczniczymi (RBV) w leczeniu WZW C w ramach programu lekowego [REDACTED].

Jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto interwencje stosowane w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego. W ostatnim czasie dopuszczenie do obrotu otrzymały kolejne innowacyjne leki. Warto zatem pamiętać, że w niedalekiej przyszłości mogą one stać się kolejnymi komparatorami dla ocenianej interwencji. Obecnie ich uwzględnienie w analizie ekonomicznej nie jest możliwe, ze względu na brak szczegółowych informacji o kosztach terapii tymi lekami po ich ewentualnym wprowadzeniu na rynek polski.

W niniejszej analizie uwzględniono terapię trójlekową jako komparator w każdej z przanalizowanych podgrup pacjentów z GT1. Trzeba pamiętać, że zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym, terapia trójlekowa w praktyce klinicznej nie będzie stosowana u osób z łagodnym zwłóknieniem wątroby czy też z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby wśród wcześniej nieleczonych bez obecności polimorfizmu IL28B T/T.

Jednym z kluczowych aspektów analizy ekonomicznej jest określenie efektywności ocenianych interwencji. Jak wskazują wyniki odnalezionych w ramach analizy klinicznej badań, skuteczność terapii 2D/3D±RBV jest znacznie wyższa niż skuteczność uwzględnionych w analizie komparatorów. Zastosowanie terapii tego typu pozwala na wyleczenie większości pacjentów, u których zostanie wdrożone leczenie. Co więcej, terapia ta charakteryzuje się znacznie korzystniejszym dla pacjenta profilem bezpieczeństwa.

Efektywność interwencji przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Odnaleziono tylko jedno badanie, w którym porównano w sposób bezpośredni terapię 3D±RBV z terapią trójlekową z TVR. Warto zaznaczyć, że wyniki wszystkich badań oraz przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania pośredniego wskazują jednoznacznie na przewagę ocenianej interwencji względem komparatorów.

Należy podkreślić, że bardziej efektywne niż dotychczas leczenie przewlekłego WZW C, w dłuższym okresie spowoduje spadek liczby chorych, u których rozwiną się ciężkie powikłania wątrobowe, takie jak marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. Nowa terapia z pewnością może przyczynić się także do spadku śmiertelności w tej grupie chorych.

W niniejszej analizie w celu przeprowadzenia obliczeń wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Model ten w sposób kompleksowy pozwala na modelowanie przebiegu choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Trzeba zaznaczyć, że struktura określona przez autorów tego

modelu jest zbliżona do przyjętych w innych opublikowanych modelach dotyczących przewlekłego WZW C, zaś wartości parametrów określających naturalny przebieg choroby przyjęto na podstawie danych pochodzących z innych raportów HTA. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, wyznaczono na podstawie krajowych źródeł danych prawdopodobieństwo wystąpienia przeszczepu. Zaimplementowano także dane o śmiertelności na podstawie polskich tablic trwania życia. Wydaje się, że wartości tych dwóch parametrów będą różnić się w sposób istotny pomiędzy państwami, ze względu na różne rozwiązania systemowe w zakresie pozyskiwania dawców oraz kwalifikowania do transplantacji czy też ze względu na różny średni czas trwania życia. Natomiast sam proces naturalnej progresji choroby powinien przebiegać tak samo, bez względu na to, dla jakiego państwa wykonywana jest analiza.

W celu uwzględnienia możliwie szerokiego wpływu rozpoczęcia finansowania nowej technologii na wydatki ponoszone przez płatnika, poza kosztami leków w analizie uwzględniono także inne kategorie kosztowe, m.in. leczenie działań niepożądanych oraz koszty niezwiązane bezpośrednio z terapią przeciwwirusową a z w danym stanie zdrowia. W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie występowanie ciężkich działań niepożądanych. Trzeba pamiętać, że zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, terapia 2D/3D±RBV prowadzi do wystąpienia mniejszej liczby działań niepożądanych ogółem. A zatem uwzględnienie w analizie występowania działań niepożądanych ogółem prowadziłoby najprawdopodobniej do oszacowania większej różnicy w kosztach związanych z leczeniem tych zdarzeń na korzyść ocenianej interwencji.

[Redacted content]

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. ChPL. Ombitaswir/Parytaprewir/Rytonawir (Viekirax).
  2. ChPL. Dazabuwir (Exviera).
  3. ChPL. PegIFN $\alpha$ 2a (Pegasys). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf).
  4. ChPL. PegIFN $\alpha$ 2b (PegIntron). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf).
  5. ChPL. PegIFN $\alpha$ 2b (ViraferonPeg). [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).
  6. ChPL. Boceprewir (Vitreliś). [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).
  7. ChPL. Telaprewir (Incivo). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf).
  8. ChPL. Rybawiryna (Copegus). [http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/Copegus\\_200\\_.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf).
  9. ChPL. Rybawiryna (Rebetol). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf).
  10. ChPL. Rybawiryna (Moderiba). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23430>.
  11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2015-r.> (12.1.2015).
  12. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014.
  13. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; 3(2):47–52.
  14. Bogucki M, Flisiak R, Halota W, i in. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce. Report Instytutu Ochrony Zdrowia, rekomendacje 2013-2014. <http://ioz.warski.com.pl/?pageId=12&pid=4>.
  15. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2011. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66(1):83–88.
  16. Pawłowska J, Teisseyre M, Jankowska I, i in. Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; 60(4):677–683.
  17. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, i in. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(2):339–345.
  18. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, i in. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2014; 59(1):318–327.
- 
20. FDA approves Viekira Pak to treat hepatitis C. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>.
  21. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
  22. Decyzja w sprawie zmiany podmiotu odpowiedzialnego na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Vilarib) z dnia 10 kwietnia 2014 r.
  23. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(7):889–900.
  24. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft guidance. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.

25. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/WC500102109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf).
26. Cost effectiveness Model Assessing the AbbVie regimen for Chronic HCV. model opracowany przez firmę Medicus na zlecenie firmy Abbvie.
27. Państwowy Zakład Higieny. Biuletyny, meldunki, informacje epidemiologiczne. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html).
29. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902>.
30. Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro) - strona główna. <http://www.ikarpro.pl/>.
31. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health care professionals survey.
32. Aestimo. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Analiza ekonomiczna.
33. Analiza ekonomiczna Votrient® (pazopanib) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/072/AW/072\\_AW\\_DS\\_433\\_10\\_VOTRIENT\\_AE\\_BI\\_A\\_RCC\\_I\\_LINIA\\_2012.10.18.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BI_A_RCC_I_LINIA_2012.10.18.pdf).
34. Analiza ekonomiczna Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Health Quest.
35. GUS. Wybrane miesięczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>.
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=52B799B8AE9F7174D99339968BAF14F0?id=WDU20120000388&type=2>.
37. GUS. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (12.1.2015).
39. Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, i in. Wyniki leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C - doświadczenia ośrodka poznańskiego. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2012. (66):339–347.
40. Juszczyk J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Peryglowany interferon  $\alpha$ -2a z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.
41. Juszczyk J, Baka-Ćwierz M, Beniowski M, i in. Pegylated interferon  $\alpha$ -2a combined with ribavirin in therapy of chronic viral hepatitis C in treatment-naïve patients. *Experimental & Clinical Hepatology*. 2005; 1(4):29–34.
42. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype in Poland - Real-life data.
43. Zarębska-Michaluk D, Lebensztejn D, Kryczka W, i in. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Advances in Medical Sciences*. 2010; (55):67–73.
44. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, i in. Prevalence of hepatitis C virus mutants resistant to protease inhibitors among polish HCV genotype 1- infected patients. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; (67):411–413.
45. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Pol Merkur Lekarski*. 2004; XVI:353–357.
46. Mach TH, Ciesla 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(1897-9483 (Electronic)):434–439.
47. Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, i in. Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepatitis Monthly*. 2013; 13(11)(e13678):

48. Adamek A, Adamek J, Juszczyk 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.
49. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland—relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008; 42(2):156–159.
50. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylowanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy*. (1/2013):24–27.
51. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW, i in. Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; (66):335–339.
52. Kuśnierz-Cabala B, Solnica B, Mach T, i in. Zastosowanie wybranych laboratoryjnych wskaźników włóknienia wątroby u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Lekarski*. 2010; 67(7):450–453.
53. Poltransplant. Biuletyny. <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.
54. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, i in. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 27(1):70–76.
55. Główny Urząd Statystyczny. Bank Danych Lokalnych. [http://www.stat.gov.pl/bdl/app/strona.html?p\\_name=indeks](http://www.stat.gov.pl/bdl/app/strona.html?p_name=indeks) (12.1.2015).
56. AOTM. Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenia MZ 2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012?start=26>.
57. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25):2405–2416.
58. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, i in. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011; 31(3):401–411.
59. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, i in. Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013; 208(6):1000–1007.
60. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, i in. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs*. 2008; 68(6):791–801.
61. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, i in. Peg-Interferon Alpha-2a versus Peg-Interferon Alpha-2b in Nonresponders with HCV Active Chronic Hepatitis: A Pilot Study. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2008; 28:623–630.
62. Wong JB, Koff RS, Tine F, i in. Cost-effectiveness of Interferon-a2b Treatment for Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*. 1995; (122 (9)):664–675.
63. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, i in. Pretreatment Evaluation of Chronic Hepatitis C: Risks, Benefits, and Costs. *JAMA*. 1998; 280(24):2088–2093.
64. Bennett WG, Inoue Y, Beck R, i in. Estimates of the Cost-Effectiveness of a Single Course of Interferon-a2b in Patients with Histologically Mild Chronic Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):855–865.
65. 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).
66. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, i in. Cost-Effectiveness of 6 and 12 Months of Interferon-α therapy for Chronic Hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):866–874.
67. Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, i in. Health-State Utilities and Quality of Life in Hepatitis C Patients. *American journal of transplantation*. 2003; 9(3):630–638.
68. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Patient-based health related quality of life in different stages of chronic hepatitis C [Abstract]. *Hepatology*. 2001; 34((Pt 2)):
69. 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*. 2006; 10(21):
70. Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, i in. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res*. 2012; 22(7):1707–1716.
71. Longworth L, Stirling B. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics*. 2003; (12):1061–1067.
72. 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.
73. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, i in. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients?. *Liver International*. 2009;449–458.
74. 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*. 2012; (27):149–157.



75. 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.
76. Wells CD, Murrill WB, Arguedas MR. Comparison of Health-Related Quality of Life Preferences Between Physicians and Cirrhotic Patients: Implications for Cost–Utility Analyses in Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004; 49(3):453–458.
77. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Performance of different utility assessment methods in chronic hepatitis C patients. 2003;175–184.
78. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, i in. Using competence network collaboration and ecisionanalytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon  $\alpha$ -2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *European Journal of Health Economics*. 2005; (6):112–123.
79. Siebert U, Sroczynski G, Aidelsburger P, i in. Clinical Effectiveness and Cost Effectiveness of Tailoring Chronic Hepatitis C Treatment with Peginterferon Alpha-2b Plus Ribavirin to HCV Genotype and Early Viral Response. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(4):341–354.
80. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-wrzesień2014). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444> (16.1.2015).
81. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=49> (21.1.2015).
82. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/17/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/17/akt.pdf) (21.1.2015).
83. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>.
84. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [http://www.nfz.gov.pl/new/art/6414/2014\\_079\\_DSOZ.zip](http://www.nfz.gov.pl/new/art/6414/2014_079_DSOZ.zip).
85. Orlewska E. Cost-effectiveness of pegylated IFN- $\alpha$ 2b and -2a and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2004; 4(5):495–504.
86. Simon K, Gładysz A, Rotter K, i in. Cost Effectiveness of Replacing Recombinated Interferon  $\alpha$ -2b with its Pegylated Form in Combination with Ribavirin for the Therapy of Chronic HCV Infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(3):453–462.
87. Załącznik do analizy ekonomicznej „Viekirax/Exviera w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4”. HTA Consulting.
88. PubMed Home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (31.12.2014).
89. NHS Economic Evaluation Datatbase (NHS EED). <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=NHS%20EED>.
90. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (31.12.2014).
91. THE ISPOR RESEARCH DIGEST - Search Page. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp) (31.12.2014).
92. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk> (12.1.2015).
93. Evidence Search. Health and Social Care. <https://www.evidence.nhs.uk/>.
94. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>.
95. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>.
96. Scottish Medicines Consortium Home. <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
97. Ratcliffe J. Assessing health-related quality of life pre[ndash ] and post[ndash ]liver transplantation: A prospective multicenter study. *Liver Transplantation*. 2002; 8(3):263–270.
98. Athanasakis K, Ferrate S, Karampli E, i in. Cost effectiveness analysis of Boceprevir (BOC) added to PegIFN/ribavirin (P/R) versus PegIFN/ribavirin for the treatment of patients with genotype 1 chronic Hepatitis C in Greece. ISPOR poster.
99. Blázquez-Pérez A, San Miguel R, Mar J. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Protease Inhibitors in Treatment-Naive Hepatitis C Patients. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31(10):919–931.
100. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, i in. Cost-effectiveness of Telaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS ONE*. 2014; 9(3):e90295.
101. Oyagüez I. Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados. *Farmacia Hospitalaria*. 2014; (5):418–429.
102. 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.

103. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, i in. Potential Costs Associated with New Direct-Acting Antivirals (DAAs) therapy for untreated Chronic Hepatitis C genotype 1 infection in the Veterans Health Administration. ISPOR poster.
104. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, i in. Cost Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Therapy for Treatment-Naive Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection in the Veterans Health Administration. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(11):1503–1510.
105. 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*. 2013; 16(6):973–986.
106. 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;n/a–n/a.
107. Cure S, Guerra I. Cost-Effectiveness and Long-Term Outcomes of Sovaldi (Sofosbuvir) for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infected (HCV) Patients from a Swedish Societal Perspective. ISPOR 17th Annual European Congress.
108. 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.
109. Cure S, Guerra I, Dusheiko G. Long-term outcomes of Sofosbuvir (SOF) for the treatment of Chronic Hepatitis C infected (CHC) patients. ISPOR 16th Annual European Congress.
110. Curtis S, Cure S, Bianic F, i in. The Cost-effectiveness of Telaprevir in Combination with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin for the Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients: a Post-hoc Analysis of IL-28B Subgroup. ISPOR 17th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.
111. Deuffic-Burban S, Schwarzingler M, Obach D, i in. Should we await IFN-free regimens to treat HCV genotype 1 treatment-naive patients? A cost-effectiveness analysis (ANRS 95141). *Journal of Hepatology*. 2014; 61(1):7–14.
112. Ehlers L, Ferrate S, Kristensen M, i in. Cost-effectiveness of boceprevir add-on treatment of hepatitis c virus genotype 1 patients in Denmark. ISPOR poster.
113. 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.
114. 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(1):190.
115. Gavart S, Lee S, D'Angelo E, i in. Economic Value of Telaprevir for the Treatment of Previously Untreated F2 Fibrosis Chronic Hepatitis C Patients. ISPOR 15th Annual European Congress of the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research.
116. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost Analysis of Sofosbuvir/Ribavirin Versus Sofosbuvir/Simeprevir for Genotype 1 Hepatitis C Virus in Interferon-Ineligible/Intolerant Individuals. *Hepatology*. 2014; 60(1):37–45.
117. 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.
118. McGinnis J, Hay J. The Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatments in Treatment Naïve Genotype 1 Patients. ISPOR.
119. Morais A, Pereira ML. Cost-effectiveness of telaprevir plus peginterferon/ribavirin (TVR+PR) versus peginterferon/ribavirin (PR) in treatment-naive genotype 1 chronic hepatitis c patients with F2 fibrosis in Brazil. *ISPOR 16th Annual European Congress*. 2013;
120. Ozdemir O. The Cost-Effectiveness of Telaprevir Triple Therapy in Treatment-Experienced Chronic Hepatitis C Patients in Turkey. ISPOR 17th Annual European Congress.
121. Petta S, Cabibbo G, Enea M, i in. Personalized cost-effectiveness of boceprevir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease*. 2014; 46(10):936–942.
122. Petta S, Cabibbo G, Enea M, i in. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Hepatology, Vol. 00, No. X, 2013 Petta et al. *Hepatology*. 2014; 59(5):1692–1705.
123. Pyadushkina E, Avxentyeva M, Omelyanovsky V, i in. Cost-Effectiveness Analysis Of Antiviral Pharmacotherapies For Treatment Of Chronic Hepatitis C Virus Infection In Russia. 17th Annual European Congress.
124. Ramachandran S, Mahabaleshwarkar R, Yang Y. Cost effectiveness analysis of addition of telaprevir or boceprevir to standard therapy versus standard therapy alone for the treatment of previously untreated chronic hepatitis-c virus genotype 1 infection. *ISPOR 17th Annual International Meeting*. 2012;

125. Saab S, Gordon SC, Park H, i in. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 40(6):657–675.
126. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2014; 14(3):387–402.
127. Stahmeyer J, Schauer S, Wirth D, i in. Cost-effectiveness of triple therapy with telaprevir for the treatment of treatment-naive genotype 1 chronic hepatitis C patients in Germany. *ISPOR*.
128. Vellopoulou A, van Aghthoven M, van der Kolk A, i in. Cost Utility of Telaprevir–PR (Peginterferon–Ribavirin) Versus Boceprevir–PR and Versus PR Alone in Chronic Hepatitis C in The Netherlands. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2014; 12(6):647–659.
129. 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.
130. Warren E, Wright A, Jones B. Cost-Effectiveness of Telaprevir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C in Australia. *Value in Health*. 2014; 17(8):792–800.
131. Westerhout K, Treur M, Mehnert A, i in. A cost utility analysis of simeprevir used with peginterferon + ribavirin (SMV/PR) in the management of genotype 1 (G1) and 4 (G4) hepatitis C virus (HCV) infection; from the perspective of the UK National Health Service (NHS). *ISPOR 17th Annual European Congress*.
132. CDEC Final Recommendation. Boceprevir. CADTH  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SF0303-Victrelis-RFA\\_June-14-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SF0303-Victrelis-RFA_June-14-13.pdf).
133. CDEC Final Recommendation. Simeprevir. CADTH  
<http://www.ctac.ca/uploads/Miscellaneous%20Content%20PDF/CDEC%20Final%20Recommendation%20Galexos.pdf>.
134. CDEC Final Recommendation. Telaprevir. CADTH  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf).
135. CDEC Final Recommendation. Sofosbuvir. CADTH  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0069989/>.
136. Copley V, Frampton G, Pickett K, i in. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. Evidence Review Group  
[http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/120549/ERGReport-13-67-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0003/120549/ERGReport-13-67-01.pdf).
137. Public Summary Document. BOCEPREVIR, capsule 200 mg, Victrelis®. PBAC  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/boceprevir>;  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/boceprevir>;  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/pbac-psd-boceprevir-july11>.
138. Public Summary Document. Telaprevir, tablet, 375 mg, Incivo®. PBAC  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/telaprevir>.
139. Public Summary Document. Sofosbuvir, 400mg tablet, Sovaldi®. PBAC  
[www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/sofosbuvir-psd-07-2014.docx](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/sofosbuvir-psd-07-2014.docx).
140. Rekomendacja SMC No. (722/11) oraz rekomendacja SMC No. (723/11). Scottish Medicine Consortium  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir\\_Victrelis\\_Experienced\\_Patients\\_FINAL\\_September\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf);  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir\\_Victrelis\\_Naive\\_Patients\\_FINAL\\_September\\_2011\\_for\\_website\\_revised\\_311010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf).
141. Rekomendacja SMC No. (1002/14). Scottish Medicine Consortium.
142. Rekomendacja SMC No. (988/14). Scottish Medicine Consortium  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/simeprevir\\_Olysio\\_FINAL\\_August\\_2014\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/simeprevir_Olysio_FINAL_August_2014_for_website.pdf).
143. Rekomendacja SMC No. (742/11). Scottish Medicine Consortium  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir\\_Incivo\\_Treatment\\_Exp\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf).
144. Rekomendacja SMC No. (743/11). Scottish Medicine Consortium  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir\\_Incivo\\_Treatment\\_Naive\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf).



## 12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabela 1.  | Podsumowanie stosowanych schematów leczenia w poszczególnych populacjach pacjentów.....                              | 13 |
| Tabela 2.  | Podsumowanie wyboru komparatorów.....  | 14 |
| Tabela 3.  | Schemat dawkowania PegIFN $\alpha$ 2b w terapii skojarzonej z RBV.....   | 19 |
| Tabela 4.  | Dawkowanie RBV i czas trwania terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2a [8].....                                      | 19 |
| Tabela 5.  | Dawkowanie RBV w terapii skojarzonej z PegIFN $\alpha$ 2b [9].....   | 20 |
| Tabela 6.  | Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Moderiba <sup>®</sup> w leczeniu skojarzonym z PegIFN $\alpha$ 2a [10]..... | 20 |
| Tabela 7.  | Zalecane schematy dawkowanie RBV w skojarzeniu z BOC [6, 9].....   | 21 |
| Tabela 8.  | Zalecane schematy dawkowanie BOC.....  | 22 |
| Tabela 9.  | Zalecane schematy dawkowania TVR.....  | 24 |
| Tabela 10. | Subpopulacje pacjentów rozważane w analizie.....   | 29 |
| Tabela 11. | Wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach.....                                | 38 |
| Tabela 12. | Wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie.....                                  | 38 |
| Tabela 13. | Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach.....                | 39 |
| Tabela 14. | Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie.....                  | 40 |
| Tabela 15. | Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości w odnalezionych badaniach.....            | 40 |
| Tabela 16. | Poziom zwłóknienia wątroby chorych z przewlekłym WZW C w Polsce – wartości wykorzystane w analizie.....              | 41 |
| Tabela 17. | Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu.....                              | 42 |
| Tabela 18. | Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C.....  | 43 |
| Tabela 19. | Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu.....                                       | 43 |
| Tabela 20. | Skuteczność terapii trójlekowych w podgrupie pacjentów z genotypem IL 28 T/T.....                                    | 46 |
|            | .....  | 46 |
|            | .....  | 47 |
|            | .....  | 48 |
| Tabela 24. | Pacjenci z genotypem 4 – SVR.....  | 48 |
| Tabela 25. | Działania niepożądane ogółem.....  | 50 |
| Tabela 26. | Działania niepożądane – wartości wykorzystane w analizie.....  | 50 |
| Tabela 27. | Czas trwania terapii 3D $\pm$ RBV.....   | 52 |
| Tabela 28. | Czas trwania terapii TVR+IFN+RBV – genotyp 1.....  | 52 |
| Tabela 29. | Czas trwania terapii BOC+IFN+RBV.....  | 53 |
| Tabela 30. | Czas trwania terapii IFN+RBV – genotyp 1.....  | 54 |
| Tabela 31. | Czas trwania terapii IFN+RBV – genotyp 4.....  | 54 |
| Tabela 32. | Wartości użyteczności stanów zdrowia – wartości z poszczególnych badań.....  | 56 |
| Tabela 33. | Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Chong 2003 [67].....                        | 58 |
| Tabela 34. | Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Siebert 2003 [77].....                      | 58 |
| Tabela 35. | Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Wright 2006 [69].....                       | 59 |
| Tabela 36. | Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach analizy.....   | 60 |
| Tabela 37. | Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową dla poszczególnych terapii oraz grup pacjentów.....           | 61 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 38. Ceny preparatów Viekirax® oraz Exviera® .....  | 64  |
| Tabela 39. Ceny jednostkowe wybranych opakowań PegIFNα.....   | 65  |
| Tabela 40. Udziały PegIFNα2a i 2b w rynku PegIFNα.....  | 65  |
| Tabela 41. Ceny TVR i BOC uwzględnione w analizie.....  | 65  |
| Tabela 42. Dzienny koszt terapii z zastosowaniem poszczególnych preparatów.....   | 66  |
| Tabela 43. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym .....  | 67  |
| Tabela 44. Wycena kwalifikacji do terapii bezinterferonowej.....  | 67  |
| Tabela 45. Wycena monitorowania terapii bezinterferonowej .....   | 68  |
| Tabela 46. Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii bezinterferonowej.....  | 68  |
| Tabela 47. Jednorazowy koszt leczenia działań niepożądanych .....   | 70  |
| Tabela 48. Roczny koszt leczenia stanów zdrowia pacjentów z WZW C [zł] .....  | 71  |
| Tabela 49. Roczny koszt leczenia stanów zdrowia pacjentów z WZW C [zł] – wartości wykorzystane<br>w analizie wrażliwości .....                                  | 71  |
| Tabela 50. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....   | 77  |
| .....   | 80  |
| .....   | 81  |
| Tabela 53. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej .....   | 82  |
| Tabela 54. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1a – leczeni wcześniej.....   | 83  |
| Tabela 55. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej .....   | 84  |
| Tabela 56. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 1b - wcześniej leczeni.....   | 85  |
| Tabela 57. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej .....  | 86  |
| Tabela 58. Wyniki z perspektywy NFZ - genotyp 4 – leczeni wcześniej.....  | 87  |
| .....   | 89  |
| .....   | 89  |
| Tabela 61. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1a – nieleczeni wcześniej .....   | 90  |
| Tabela 62. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1a – leczeni wcześniej.....   | 91  |
| Tabela 63. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1b – nieleczeni wcześniej .....   | 92  |
| Tabela 64. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 1b - wcześniej leczeni .....  | 93  |
| Tabela 65. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 4 – nieleczeni wcześniej.....   | 94  |
| Tabela 66. Wyniki z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent) - genotyp 4 – leczeni wcześniej.....  | 95  |
| Tabela 67. Zestawienie parametrów jednokierunkowych analiz wrażliwości w analizie ekonomicznej .....  | 96  |
| Tabela 68. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w<br>rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ..... | 116 |
| .....   | 120 |
| Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline.....   | 121 |
| Tabela 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – pozostałe bazy danych medycznych .....   | 122 |
| Tabela 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony internetowe agencji HTA.....  | 123 |
| Tabela 73. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline .....   | 124 |
| Tabela 74. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie CEAR .....  | 124 |
| Tabela 75. Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w<br>analizie .....   | 126 |
| Tabela 76. Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie<br>Medline .....   | 127 |
| Tabela 77. Strategia wyszukiwania – GBL - charakterystyka pacjentów i koszty .....  | 128 |
| Tabela 78. Wartości SVR dla terapii 3D±RBV.....   | 129 |
| Tabela 79. Wartości SVR dla terapii TVR+IFN+RBV .....   | 129 |
| Tabela 80. Wartości SVR dla terapii BOC+ IFN+RBV.....   | 130 |
| Tabela 81. Wartości SVR dla terapii IFN+RBV .....   | 130 |
| Tabela 82. Sprzedaż oraz wielkość refundacji rybawiryny w Polsce od połowy 2012 roku .....  | 131 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 83. Koszt opakowań RBV na podstawie wykazu leków refundowanych oraz wyznaczony na podstawie danych o sprzedaży i wielkości refundacji..... | 131 |
| Tabela 84. Tablice trwania życia w Polsce na podstawie danych GUS (2013) .....  | 132 |
| Tabela 85. Wartości parametrów związanych z efektywnością przyjęte w modelu ekonomicznym .....  | 140 |
| Tabela 86. Wartości parametrów dotyczących AE, spadku użytecznością związanego z terapią i czasu leczenia przyjęte w modelu ekonomicznym.....     | 142 |
| Tabela 87. Wartości pozostałych parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym .....   | 149 |
| Tabela 88. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....   | 156 |

## Spis rysunków

|  |     |
|--|-----|
| Rysunek 1. Schemat struktury modelu.....   | 28  |
| Rysunek 2. Schemat struktury modelu.....   | 73  |
| Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących jakości życia u pacjentów z WZW C..... | 125 |

## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 68.

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.                                      | Dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku. |
| <b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>   |  |
| 1. analizę podstawową   | Rozdz. 5, załącznik do analizy.  |
| 2. analizę wrażliwości  | Rozdz. 6, załącznik do analizy.  |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)   | Nie odnaleziono takich analiz. Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie; rozdz. 14.2.1.   |
| <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.  |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią   | Rozdz. 5   |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;        | Rozdz. 5   |
| 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   |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)   | Rozdz. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 14.3 oraz 14.5.  |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)  |  |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)  | Załącznik do analizy.  |
| <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 (...) | Zgodnie z przyjętą metodyką wszystkie porównania przeprowadzono w formie analizy CUA.  |
| <b>§ 5.4</b>  |  |
| Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.   | Nie dotyczy.   |

| Wymaganie  | Rozdział / Strona / Tabela |
|--|----------------------------|
| <b>§ 5.5</b>   |                            |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:   |                            |
| <b>§ 5.6</b>   |                            |
| Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:   |                            |
| 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | Rozdz. 5                   |
| 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)   | Rozdz. 5                   |
| 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.  | Rozdz. 5                   |
| <b>§ 5.7</b>   |                            |
| Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.                               | Rozdz. 2.10..              |
| <b>§ 5.8</b>   |                            |
| Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).   | Rozdz. 14.2.2.             |
| <b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>  |                            |
| 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań   | Rozdz. 6.1 oraz 14.6.      |
| 2. uzasadnienie zakresów zmienności  | Rozdz. 6.1.                |
| 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej   | Załącznik do analizy.      |
| <b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>  |                            |
| 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych   | Rozdz. 2.5.                |
| 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy  |                            |
| <b>§ 5.11</b>  |                            |
| Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.  | Rozdz. 2.6.                |
| <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. 14.2.1 oraz 14.2.2. |

| Wymaganie   | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|----------------------------|
| <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. 11.                 |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.     |                            |

## 14. ANEKS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 14.2. Strategie wyszukiwania

### 14.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- bazy danych:
  - Medline (przez PubMed) [88],
  - DARE, NHS EED oraz HTA Database (przez CRD) [89],
  - CEA Registry (CEAR) [90],
  - ISPOR [91],
- agencje HTA:
  - brytyjska (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [92] wraz z bazą NHS Evidence [93],
  - kanadyjska (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) [94],
  - australijska (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) [95],
  - szkocka (Scottish Medicines Consortium, SMC) [96],
  - AOTM [86].

Przeszukanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny w dniach 2 października 2014 roku oraz 6 października 2014 roku. W dniu 31 grudnia 2014 roku dokonano aktualizacji przeszukania. Zaimplementowana strategia zawierała słowa kluczowe określające ocenianą interwencję oraz, w przypadku bazy Medline, słowa kluczowe określające jednostkę chorobową.

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji. Z tego względu dokonano poszerzenia strategii, która pozwoliła na odnalezienie analiz ekonomicznych dla innych leków z grupy DAA. Jako inne leki z grupy DAA przyjęto telaprewir i boceprewir, będące komparatorami dla ocenianej w niniejszej analizie interwencji. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych dla innych leków, które uzyskały pozwolenie dopuszczenia do obrotu w rozważanym wskazaniu w momencie prowadzenia ostatniego przeszukania (31 grudnia 2014). Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71, Tabela 72).

**Tabela 70.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

| L.p.   | Zapytanie / słowo klucz | Wynik |
|--|-------------------------|-------|
| <b>Analizy ekonomiczne dla interwencji ocenianej</b> |                         |       |
| #6   | #4 AND #5               | 2     |

| L.p.  | Zapytanie / słowo klucz  | Wynik  |
|---|--|--------|
| #5  | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" | 897747 |
| #4  | #1 OR #2 OR #3   | 41     |
| #3  | dasabuvir  | 26     |
| #2  | ombitasvir OR ABT-267 OR ABT267 OR "ABT 267"   | 28     |
| #1  | ABT-450 OR ABT450 OR "ABT 450" OR paritaprevir   | 37     |
| <b>Poszerzona strategia</b>   |  |        |
| #3  | #1 AND #2  | 120    |
| #2  | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" | 897747 |
| #1  | boceprevir OR victrelis OR telaprevir OR incivo OR sofosbuvir OR sovaldi OR simeprevir OR ollysio OR daclatasvir OR daklinza OR ledipasvir OR harvoni  | 1587   |
| <b>Data ostatniego przeszukania (obie strategie): 31 grudnia 2014</b> |  |        |

Tabela 71.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – pozostałe bazy danych medycznych

| L.p.  | Zapytanie / słowo klucz | DARE, NHS EED, HTA Database | CEAR | ISPOR | NHS Evidence |
|---|-------------------------|-----------------------------|------|-------|--------------|
| <b>Analizy ekonomiczne dla interwencji ocenianej</b>                                  |                         |                             |      |       |              |
| 1   | Viekirax                | 0                           | 0    | 0     | 0            |
| 2   | abt-450                 | 1                           | 0    | 0     | 1            |
| 3   | ombitasvir              | 0                           | 0    | 0     | 0            |
| 4   | exviera                 | 0                           | 0    | 0     | 0            |
| 5   | paritaprevir            | 0                           | 0    | 0     | 0            |
| 6   | ABT-267                 | 1                           | 0    | 0     | 1            |
| 7   | dasabuvir               | 0                           | 0    | 0     | 0            |
| <b>Poszerzona strategia</b>   |                         |                             |      |       |              |
| 8   | sofosbuvir              | 15                          | 0    | 14    | 9            |
| 9   | telaprevir              | 30                          | 3    | 54    | 13           |
| 10  | boceprevir              | 24                          | 3    | 53    | 12           |
| 11  | simeprevir              | 8                           | 0    | 4     | 4            |
| 12  | daclatasvir             | 2                           | 0    | 0     | 2            |
| 13  | ledipasvir              | 3                           | 0    | 2     | 2            |
| <b>Data ostatniego przeszukania: 31 grudnia 2014 (obie strategie, wszystkie bazy)</b> |                         |                             |      |       |              |

**Tabela 72.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony internetowe agencji HTA**

| L.p.  | Zapytanie / słowo klucz | CADTH | PBAC | SMC | NICE | AOTM <sup>a</sup> |
|---|-------------------------|-------|------|-----|------|-------------------|
| <b>Analizy ekonomiczne dla interwencji ocenianej</b>                                  |                         |       |      |     |      |                   |
| 1   | Viekirax                | 0     | 0    | 0   | 0    | 0                 |
| 2   | abt-450                 | 21    | 0    | 0   | 1    | 0                 |
| 3   | ombitasvir              | 1     | 0    | 0   | 2    | 0                 |
| 4   | exviera                 | 0     | 0    | 0   | 0    | 0                 |
| 5   | paritaprevir            | 1     | 0    | 0   | 1    | 0                 |
| 6   | ABT-267                 | 11    | 0    | 0   | 0    | 0                 |
| 7   | dasabuvir               | 1     | 0    | 0   | 2    | 0                 |
| <b>Poszerzona strategia</b>   |                         |       |      |     |      |                   |
| 8   | sofosbuvir              | 9     | 2    | 4   | 10   | 0                 |
| 9   | telaprevir              | 15    | 32   | 6   | 20   | 2                 |
| 10  | boceprevir              | 15    | 36   | 6   | 20   | 2                 |
| 11  | simeprevir              | 9     | 18   | 2   | 6    | 0                 |
| 12  | daclatasvir             | 2     | 0    | 2   | 3    | 0                 |
| 13  | ledipasvir              | 2     | 1    | 1   | 3    | 0                 |
| <b>Data ostatniego przeszukania: 31 grudnia 2014 (obie strategie, wszystkie bazy)</b> |                         |       |      |     |      |                   |

a) w bazie AOTM zastosowano polskie słowa kluczowe dla określenia interwencji

W wyniku pierwotnego przeszukania wymienionych baz danych oraz stron agencji HTA odnaleziono łącznie 47 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, odrzucono wszystkie z odnalezionych pozycji. Ze względu na brak prac dopuszczonych do analizy na poziomie pełnych tekstów, nie zaprezentowano schematu QUOROM przedstawiającego proces selekcji analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji.

W ramach dodatkowego przeszukania z zastosowaniem poszerzonej strategii, odnaleziono łącznie 605 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami), wśród których odnaleziono analizy ekonomiczne dla innych leków stosowanych w leczeniu pacjentów z WZW C. Wyniki oraz charakterystykę tych analiz przedstawiono w rozdziale 14.5.

#### 14.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C przeprowadzono systematyczne przeszukania następujących baz danych:

- Medline (przez PubMed) [88],

- CEA Registry (CEAR) [90].

Przeszukanie w bazie Medline przeprowadzono w dniu 6 października 2014, natomiast w bazie CEAR w dniu 13 października 2014. W dniu 31 grudnia 2014 roku dokonano aktualizacji przeszukania. Dodatkowo przeanalizowano pod kątem referencji odnalezione analizy ekonomiczne oraz przeprowadzono niesystematyczne doszukanie przez Google (w ramach tego przeszukania odnaleziono pracę Scalone 2013). Szczegółowe strategii wyszukiwania zastosowane w obu bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 73.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline**

| L.p. | Zapytanie   | Wynik  |
|------|---|--------|
| #3   | #1 AND #2   | 180    |
| #2   | "Search (eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble")" | 21 981 |
| #1   | Search ("hepatitis c" OR HCV OR (hepatitis AND c))  | 83 106 |

**Data ostatniego przeszukania: 31 grudnia 2014**

**Tabela 74.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie CEAR**

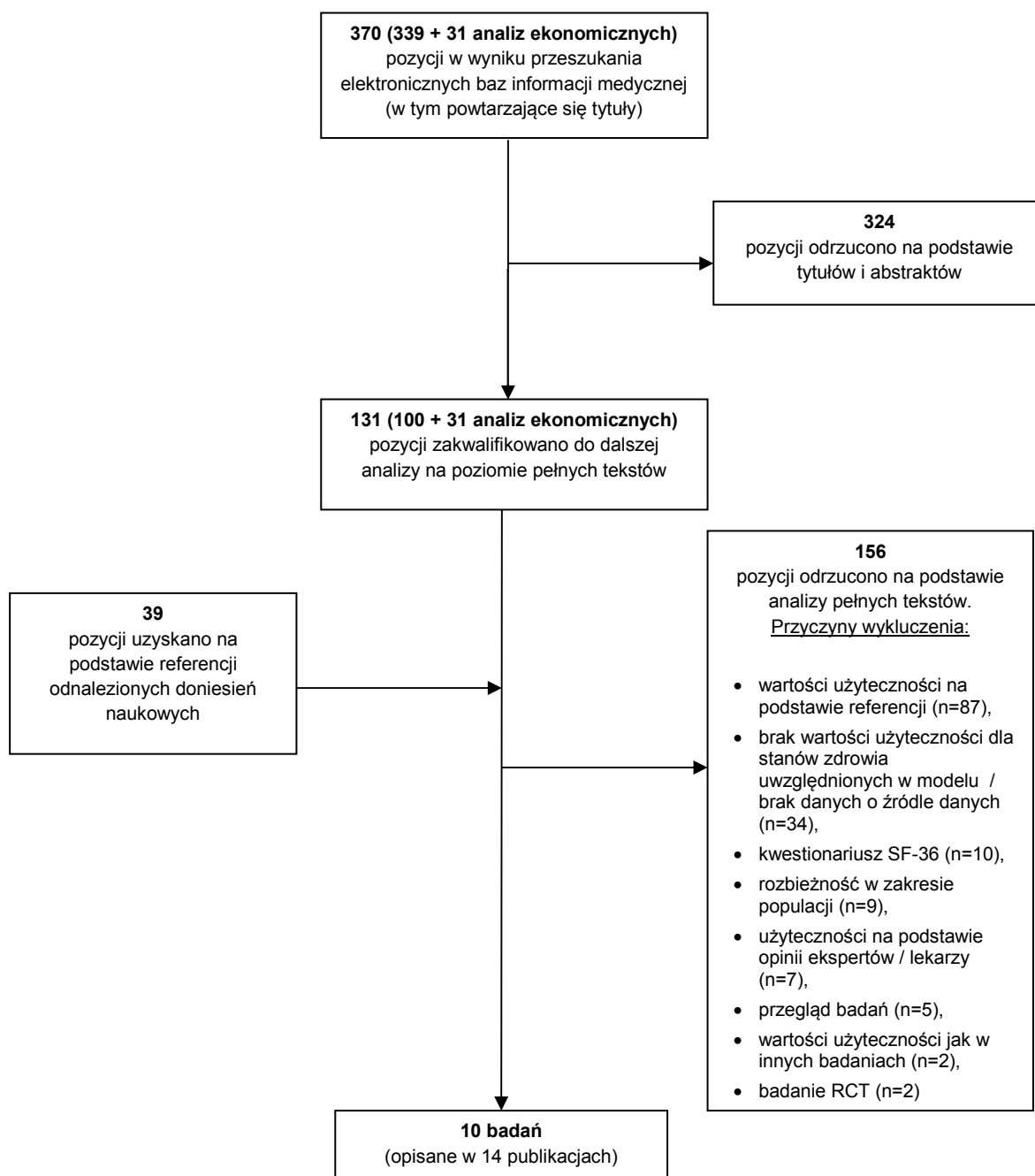
| L.p. | Zapytanie   | Wynik | Data ostatniego przeszukania |
|------|-------------|-------|------------------------------|
| 2    | hepatitis c | 99    | 31 grudnia 2014              |
| 1    | hcv         | 60    |                              |

W wyniku przeszukania baz Medline oraz CEAR odnaleziono łącznie 339 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 100 prac. Dla 4 publikacji nie udało się uzyskać dostępu do pełnych tekstów. Na tym etapie przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 136 badań odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania. Dodatkowo przeanalizowano źródła danych w 31 analizach ekonomicznych (z przeszukania opisanego w rozdz. 14.2.1). Finalnie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 170 prac (136 prac + 31 analiz ekonomicznych + 3 referencje z analiz ekonomicznych).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 10 badań, na podstawie których wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Szczegółowy proces selekcji badań przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 3).

Finalnie w analizie wykorzystano dane pochodzące z dwóch badań (Wright 2006 [69] w analizie podstawowej, Chong 2003 [67] w analizie wrażliwości). Szczegółowa charakterystyka wszystkich 9 badań, w których raportowano stosowne dane znajduje się w Tabela 75.

**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji badań dotyczących jakości życia u pacjentów z WZW C**



**Tabela 75.**  
**Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie**

| Badanie  | Metoda pomiaru użyteczności         | Charakterystyka badania   |
|--|-------------------------------------|---|
| Bjornsson 2009 [72]  | EQ-5D, SF-36 / SF-12                | <p><b>Cel badania:</b> wielośrodkowe badanie oceniające jakość życia osób w różnych stanach zdrowia związanych z przewlekłym WZW C.</p> <p><b>Badana grupa:</b> dorośli pacjenci z aktywnym lub przebyłym zakażeniem WZW C zrekrutowanych łącznie w 16 ośrodkach.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 472.</p> <p><b>Państwo:</b> Szwecja.</p>  |
| Chong 2003 [67]  | VAS, SG, HUI-2, EQ-5D               | <p><b>Cel badania:</b> wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C na podstawie bezpośrednich wywiadów z pacjentami.</p> <p><b>Badana grupa:</b> chorzy z WZW C leczeni ambulatoryjnie znajdujących się w różnych stanach zdrowia dla jakich wyznaczono wartości użyteczności.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 193.</p> <p><b>Państwo:</b> Kanada.</p>  |
| Hsu 2009 [73]  | TTO, HUI-2, HUI-3, SF-36, SF-6D     | <p><b>Cel badania:</b> ocena jakości życia chorych z WZW C, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z marskością wątroby.</p> <p><b>Badana grupa:</b> obserwacyjne badanie przekrojowe wśród chorych z WZW C otrzymujących leczenie w jednym z 5 lokalnych ośrodków zdrowia.</p> <p><b>Państwo:</b> Kanada.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 271, w tym 17 z wyrównaną oraz 57 z niewyrównaną marskością wątroby.</p>                                |
| Hsu 2012 [74]  | SF-36, HUI-2, HUI-3, SF-6D          | <p><b>Cel badania:</b> ocena jakości życia dla różnych stanów zdrowia związanych z WZW C, z uwzględnieniem wpływu czynników socjodemograficznych. Kontynuacja badania opisanego w publikacji Hsu 2009 (opisane powyżej).</p> <p><b>Badana grupa:</b> obserwacyjne badanie przekrojowe wśród chorych z WZW C otrzymujących leczenie w jednym z 6 lokalnych ośrodków zdrowia.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 751</p> <p><b>Państwo:</b> Kanada</p> |
| Longworth 2003 [71]  | EQ-5D, SF-6D                        | <p><b>Cel badania:</b> porównanie wartości użyteczności stanów zdrowia wśród osób po przeszczepie wątroby wyznaczonych dwoma różnymi metodami.</p> <p><b>Badana grupa:</b> osoby po przeszczepie wątroby.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 524</p> <p><b>Państwo:</b> Anglia i Walia</p>   |
| Scalone 2013 [70]  | EQ-5D                               | <p><b>Cel badania:</b> ocena poszerzonej wersji kwestionariusza EQ-5D (wersja 5L) w porównaniu ze standardową wersją (wersja 3L).</p> <p><b>Badana grupa:</b> pacjenci z chorobami wątroby.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 1088, w tym 346 z WZW C, 222 z marskością wątroby oraz 129 po przeszczepie.</p> <p><b>Państwo:</b> Włochy</p>   |
| Sherman 2004 [75]  | TTO, SG, rating scale               | <p><b>Cel badania:</b> wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z WZW C oraz ocena wpływu na jakość życia czynników demograficznych w tej grupie osób.</p> <p><b>Badana grupa:</b> pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 124.</p> <p><b>Państwo:</b> USA</p>   |
| Siebert 2001 [68], Siebert 2003 [77], Siebert 2005 [78], Siebert 2009 [79] | EQ-5D, SF-36, TTO, SG, rating scale | <p><b>Cel badania:</b> wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C na podstawie bezpośrednich wywiadów z chorymi.</p> <p><b>Badana grupa:</b> pacjenci z WZW C biorący udział w krajowym przekrojowym badaniu jakości życia w analizowanej jednostce chorobowej.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> pierwotnie 272 osoby. W późniejszym etapie badania otrzymano dane od większej liczby osób.</p> <p><b>Państwo:</b> Niemcy.</p>     |
| Wells 2004 [76]  | TTO                                 | <p><b>Cel badania:</b> porównanie oceny jakości życia z punktu widzenia chorych oraz lekarzy w zaawansowanych chorobach wątroby (marskość, stan nowotworowy).</p> <p><b>Badana grupa:</b> chorzy lub personel medyczny zajmujący się leczeniem bądź opieką chorych. Dodatkowo włączono grupę pacjentów z marskością wątroby.</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> 114 chorych oraz 83 lekarzy i personelu medycznego.</p> <p><b>Państwo:</b> USA.</p>  |

| Badanie          | Metoda pomiaru użyteczności | Charakterystyka badania   |
|------------------|-----------------------------|---|
| Wright 2006 [69] | EQ-5D                       | <p><b>Cel badania:</b> raport HTA oceniający opłacalność terapii dwulekowej względem braku leczenia u chorych z łagodną postacią WZW C. Wartości użyteczności przyjęto na podstawie wyników badań przeprowadzonych wśród chorych.</p> <p><b>Badana grupa:</b> trzy kohorty pacjentów: w jednej oceniono jakość życia u chorych z łagodnym/umiarkowanym WZW C, w drugiej jakość życia w bardziej zaawansowanych stanach choroby (CC, DC, HCC), w trzeciej jakość życia po przeszczepie wątroby. Wyniki badania przeprowadzonego w trzeciej grupie opisane są także w publikacji Ratcliffe 2002 [97].</p> <p><b>Liczebność grupy:</b> Pierwsze dwie grupy stanowią osoby biorące udział w badaniu klinicznym i są to kolejno 196 oraz 302 osoby. W trzeciej grupie uzyskano dane od 64 osób.</p> <p><b>Państwo:</b> Wielka Brytania</p> |

### 14.2.3. Parametry analizy uwzględnione w modelu – dostosowanie do warunków polskich

W celu dostosowania oryginalnego modelu do warunków polskich, konieczne było określenie wartości następujących parametrów:

- charakterystyka początkowa pacjentów:
  - wiek,
  - płeć,
  - poziom włóknienia wątroby.
- koszty związane z leczeniem stanów zdrowia oraz działań niepożądanych,
- inne:
  - czas trwania leczenia,
  - śmiertelność ogólna,
  - prawdopodobieństwa uzyskania przeszczepu.

W celu określenia wartości szukanych parametrów dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed) oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL). Przeszukano także bazy danych ISPOR w celu odnalezienia polskich analiz kosztowych oraz w sposób niesystematyczny przeszukano zasoby Internetu za pomocą wyszukiwarki Google. Przeanalizowano inne opublikowane na stronach AOTM raporty HTA dla interwencji stosowanych w leczeniu WZW C. Stosownych danych szukano także w polskich rejestrach (m.in. Poltransplant, PZH). Strategie zastosowane w bazach Medline oraz GBL wraz z wynikiem przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach. Bazę danych ISPOR przeszukiwano z wykorzystaniem słów *Poland* oraz *Polish*.

Tabela 76.  
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz                                   | Wynik |
|------|---|-------|
| #14  | (#5 OR #7 OR #11) Filters: published in the last 10 years | 386   |
| #13  | (#5 OR #7 OR #11)   | 563   |
| #11  | (#2 AND #9 AND #10)                                       | 64    |

| L.p.  | Zapytanie / słowo klucz  | Wynik     |
|---|--|-----------|
| #10   | (#1 OR #8)   | 506 548   |
| #9  | (economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost) | 1 007 599 |
| #8  | (cirrhosis OR hepatocellular OR ascites OR encephalopathy OR (liver AND (transplant OR transplantation)))  | 448 524   |
| #7  | (#3 AND #6)  | 467       |
| #6  | (epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database)   | 3 069 125 |
| #5  | (#3 AND #4)  | 157       |
| #4  | (f brosis AND (stage OR score OR degree) OR genotype OR metavir)   | 360 382   |
| #3  | (#1 AND #2)  | 1 014     |
| #2  | (poland OR polish)   | 270 409   |
| #1  | (hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c))  | 81 981    |
| <b>Data przeszukania: 16 październik 2014</b> |  |           |

Tabela 77.  
Strategia wyszukiwania – GBL - charakterystyka pacjentów i koszty

| L.p.  | Zapytanie  | Wynik |
|---|--|-------|
| 1   | WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY C                        | 248   |
| 2   | ZAPALENIE WĄTROBY C - EKONOMIKA                  | 2     |
| 3   | ZAPALENIE WĄTROBY C - EPIDEMIOLOGIA              | 189   |
| 4   | ZAPALENIE WĄTROBY C - DIAGNOSTYKA                | 207   |
| 5   | ZAPALENIE WĄTROBY C - FARMAKOTERAPIA             | 199   |
| 6   | ZAPALENIE WĄTROBY C - LECZENIE                   | 70    |
| 7   | CHOROBY WĄTROBY - EPIDEMIOLOGIA                  | 17    |
| 8   | ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA       | 1     |
| 9   | ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EPIDEMIOLOGIA   | 27    |
| 10  | ZAPALENIE WĄTROBY PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA         | 1     |
| 11  | ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EKONOMIKA     | 3     |
| 12  | ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EPIDEMIOLOGIA | 88    |
| <b>Data przeszukania: 13 październik 2014</b> |  |       |

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano polskie badania pozwalające na określenie wartości charakterystyki początkowej pacjentów, koszty leczenia stanów zdrowia oraz działań niepożądanych. Na podstawie odnalezionych danych określono także parametry modelujące



uzyskanie przez pacjentów przeszczepu wątroby. Szczegółowy opis wykorzystanych danych przedstawiono poprzednio (rozdział 3).

### 14.3. Efektywność ocenianych interwencji w genotypie 1 – dane z badań

Dla pacjentów z genotypem 1 w analizie podstawowej wykorzystano dane o efektywności ocenianych interwencji uzyskane w wyniku przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania pośredniego. Dodatkowo zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wrażliwości, w której wykorzystano dane uzyskane wprost z badań (scenariusz 1). W scenariuszu tym również wykorzystano badania włączone do analizy klinicznej. W celu wyznaczenia wartości SVR w każdej populacji przyjęto metodykę zastosowaną w oryginalnym modelu, ponieważ dostępne dane pozwoliły na wyznaczenie wartości SVR albo w podziale na stopnie zwłóknienia, albo w podziale na genotypy GT1a i GT1b. Na podstawie wyników średnich w populacji osób z poszczególnymi stopniami zwłóknienia (łagodne, umiarkowane i CC) oraz średnich w genotypie 1a i 1b wyznaczono, ważąc rozkładem zwłóknienia, odpowiednie wartości dla każdego genotypu i zwłóknienia. Wykorzystany rozkład zwłóknienia przedstawiono w rozdziale 3.1.4. Obliczenia przeprowadzono niezależnie dla osób nieleczonych wcześniej i wcześniej leczonych. Identyczną metodykę zastosowano do wszystkich ocenianych leków.

W tabelach poniżej zaprezentowano wartości uzyskane z badań oraz przeliczone i wykorzystane w analizie.

Tabela 78.  
Wartości SVR dla terapii 3D±RBV

| Genotyp             | Stopień zwłóknienia | Wartość SVR         |  |
|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| GT1                 | Łagodne             | W badaniach         |  |
|                     |                     | W analizie          |  |
|                     |                     | W analizie (wzrost) |  |
|                     | Umiarkowane         | W badaniach         |  |
|                     |                     | W analizie          |  |
|                     |                     | W analizie (wzrost) |  |
|                     | Ciężkie             | W badaniach         |  |
|                     |                     | W analizie          |  |
|                     |                     | W analizie (wzrost) |  |
|                     | Średnia             |                     |  |
|                     | Łagodne             | W badaniach         |  |
|                     |                     | W analizie          |  |
| W analizie (wzrost) |                     |                     |  |
| Umiarkowane         | W badaniach         |                     |  |
|                     | W analizie          |                     |  |
|                     | W analizie (wzrost) |                     |  |
| Ciężkie             | W badaniach         |                     |  |
|                     | W analizie          |                     |  |
|                     | W analizie (wzrost) |                     |  |

Tabela 79.  
Wartości SVR dla terapii TVR+IFN+RBV

| Poziom zwłóknienia          | GT1    | GT1a   | GT1b   |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| <b>Nieleczeni wcześniej</b> |        |        |        |
| Łagodne                     | 75,44% | 74,33% | 80,40% |

| Poziom zwłóknienia        | GT1    | GT1a   | GT1b   |
|---------------------------|--------|--------|--------|
| Umiarkowane               | 75,44% | 74,33% | 80,40% |
| CC                        | 61,90% | 60,79% | 66,87% |
| Razem                     | 75,04% | 72,87% | 78,95% |
| <b>Wcześniej leczenia</b> |        |        |        |
| Łagodne                   | 55,94% | 57,71% | 28,07% |
| Umiarkowane               | 55,94% | 57,71% | 28,07% |
| CC                        | 52,63% | 54,40% | 24,76% |
| Razem                     | 55,74% | 57,14% | 27,50% |

Tabela 80.  
Wartości SVR dla terapii BOC+ IFN+RBV

| Poziom zwłóknienia          | GT1    | GT1a   | GT1b   |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| <b>Nieleczeni wcześniej</b> |        |        |        |
| Łagodne                     | 56,25% | 50,85% | 59,36% |
| Umiarkowane                 | 56,25% | 50,85% | 59,36% |
| CC                          | 57,14% | 51,74% | 60,26% |
| Razem                       | 56,28% | 50,94% | 59,46% |
| <b>Wcześniej leczenia</b>   |        |        |        |
| Łagodne                     | 65,38% | 56,73% | 70,11% |
| Umiarkowane                 | 65,38% | 56,73% | 70,11% |
| CC                          | 58,97% | 50,32% | 63,70% |
| Razem                       | 64,94% | 55,63% | 69,01% |

Tabela 81.  
Wartości SVR dla terapii IFN+RBV

| Poziom zwłóknienia          | GT1    | GT1a   | GT1b   |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| <b>Nieleczeni wcześniej</b> |        |        |        |
| Łagodne                     | 43,12% | 40,00% | 47,93% |
| Umiarkowane                 | 43,12% | 40,00% | 47,93% |
| CC                          | 31,03% | 27,91% | 35,85% |
| Razem                       | 42,73% | 38,70% | 46,63% |
| <b>Wcześniej leczenia</b>   |        |        |        |
| Łagodne                     | 18,56% | 26,12% | 24,66% |
| Umiarkowane                 | 18,56% | 26,12% | 24,66% |
| CC                          | 4,35%  | 11,91% | 10,44% |
| Razem                       | 17,65% | 23,68% | 22,22% |

#### 14.4. Rzeczywisty koszt rybawiryny na podstawie danych sprzedażowych NFZ

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań rybawiryny oraz wartości refundacji dla sprzedanych opakowań tego leku. Zebrane dane pochodzą z publikowanych comiesięcznie przez NFZ komunikatów, dostępne są także w bazie Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem (IKARPro). Na podstawie dostępnych danych wyznaczono średni koszt za dawkę leku. Średnią dawkę leku ustalono na poziomie 1000 mg na dobę. Wyznaczony średni koszt za pojedynczą dawkę leku w roku 2014 wyniósł maksymalnie 0,09 zł.

**Tabela 82.**  
Sprzedaż oraz wielkość refundacji rybawiryny w Polsce od połowy 2012 roku

| EAN                              | Nazwa i dawka leku, zawartość opakowania | Wielkość refundacji [zł] | Liczba sprzedanych opakowań | Liczba dawek / opakowanie | Koszt / dawkę [zł] |
|----------------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>2012 (lipiec – grudzień)</b>  |  |                          |                             |                           |                    |
| 5909990999828                    | Rebetol, 200 mg, 140 kaps.               | 2 996,68                 | 728                         | 28                        | 0,15               |
| <b>2013</b>                      |  |                          |                             |                           |                    |
| 5909990999828                    | Rebetol, 200 mg, 140 kaps.               | 2 276,64                 | 137                         | 28                        | 0,61               |
| 5909990043798                    | Copegus, 400 mg, 56 tabl.                | 4 552,95                 | 23                          | 22,4                      | 3,43               |
| <b>2014 (styczeń – wrzesień)</b> |  |                          |                             |                           |                    |
| 5909990999828                    | Rebetol, 200 mg, 140 kaps.               | 943,35                   | 374                         | 28                        | 0,09               |
| 5909990043798                    | Copegus, 400 mg, 56 tabl.                | 0,00                     | 6                           | 22,4                      | 0,00               |
| 5909990996223                    | Copegus, 200 mg, 168 tabl.               | 1 996,17                 | 637                         | 33,6                      | 0,09               |

Na podstawie wyznaczonego powyżej rzeczywistego kosztu za pojedynczą dawkę leku ponoszonego przez płatnika, wyznaczono rzeczywistą cenę opakowań rybawiryny (na podstawie najnowszych danych, tj. za rok 2014). Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Dla porównania przedstawiono również dane o cenie obowiązującej na podstawie wykazu leków refundowanych.

**Tabela 83.**  
Koszt opakowań RBV na podstawie wykazu leków refundowanych oraz wyznaczony na podstawie danych o sprzedaży i wielkości refundacji

| EAN           | Nazwa i dawka leku, zawartość opakowania | Cena hurtowa / opakowanie [zł] | Cena rzeczywista opakowania [zł] |
|---------------|--|--------------------------------|----------------------------------|
| 5909990999828 | Rebetol, 200 mg, 140 kaps.               | 1 656,12                       | 2,52 zł                          |
| 5909990043798 | Copegus, 400 mg, 56 tabl.                | 1 325,08                       | 0,00 zł                          |
| 5909990996223 | Copegus, 200 mg, 168 tabl.               | 1 987,67                       | 3,13 zł                          |

Jak wynika z przeprowadzonych obliczeń, rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika związany z refundacją rybawiryny jest niewielki. Wyznaczone rzeczywiste koszty za opakowanie leku są

znacząco niższe, niż wynika to z obwieszczenia. Uzasadnia to przyjęte w analizie założenie o przyjęciu zerowego kosztu rybawiryny.

## 14.5. Tablice trwania życia

Tabela 84  
Tablice trwania życia w Polsce na podstawie danych GUS (2013)

| Wiek (x)         | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|                  |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| <b>Mężczyźni</b> |                               |                                    |                           |                     |                       |   |
| 0                | 100000                        | 0,00496                            | 496                       | 99567               | 7306463               | 73,06                                     |
| 1                | 99504                         | 0,00027                            | 27                        | 99491               | 7206897               | 72,43                                     |
| 2                | 99478                         | 0,00022                            | 21                        | 99467               | 7107406               | 71,45                                     |
| 3                | 99456                         | 0,00017                            | 17                        | 99448               | 7007939               | 70,46                                     |
| 4                | 99439                         | 0,00014                            | 14                        | 99432               | 6908491               | 69,47                                     |
| 5                | 99425                         | 0,00012                            | 12                        | 99419               | 6809059               | 68,48                                     |
| 6                | 99414                         | 0,00011                            | 11                        | 99408               | 6709639               | 67,49                                     |
| 7                | 99403                         | 0,00011                            | 11                        | 99397               | 6610231               | 66,50                                     |
| 8                | 99392                         | 0,00011                            | 11                        | 99387               | 6510834               | 65,51                                     |
| 9                | 99381                         | 0,00011                            | 11                        | 99376               | 6411447               | 64,51                                     |
| 10               | 99370                         | 0,00012                            | 12                        | 99364               | 6312071               | 63,52                                     |
| 11               | 99358                         | 0,00013                            | 13                        | 99351               | 6212707               | 62,53                                     |
| 12               | 99345                         | 0,00015                            | 15                        | 99337               | 6113356               | 61,54                                     |
| 13               | 99330                         | 0,00018                            | 18                        | 99321               | 6014019               | 60,55                                     |
| 14               | 99312                         | 0,00024                            | 23                        | 99300               | 5914698               | 59,56                                     |
| 15               | 99288                         | 0,00033                            | 33                        | 99272               | 5815398               | 58,57                                     |
| 16               | 99255                         | 0,00047                            | 47                        | 99232               | 5716126               | 57,59                                     |
| 17               | 99208                         | 0,00065                            | 64                        | 99176               | 5616894               | 56,62                                     |
| 18               | 99144                         | 0,00080                            | 80                        | 99105               | 5517718               | 55,65                                     |
| 19               | 99065                         | 0,00091                            | 90                        | 99020               | 5418613               | 54,70                                     |
| 20               | 98974                         | 0,00097                            | 96                        | 98926               | 5319594               | 53,75                                     |
| 21               | 98878                         | 0,00099                            | 98                        | 98829               | 5220667               | 52,80                                     |
| 22               | 98780                         | 0,00100                            | 99                        | 98731               | 5121838               | 51,85                                     |
| 23               | 98682                         | 0,00101                            | 99                        | 98632               | 5023107               | 50,90                                     |
| 24               | 98582                         | 0,00101                            | 100                       | 98532               | 4924475               | 49,95                                     |
| 25               | 98482                         | 0,00102                            | 100                       | 98432               | 4825943               | 49,00                                     |
| 26               | 98382                         | 0,00103                            | 101                       | 98331               | 4727511               | 48,05                                     |
| 27               | 98281                         | 0,00105                            | 103                       | 98230               | 4629179               | 47,10                                     |

| Wiek (x) | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|----------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|          |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| 28       | 98178                         | 0,00108                            | 106                       | 98125               | 4530950               | 46,15                                     |
| 29       | 98072                         | 0,00113                            | 111                       | 98017               | 4432824               | 45,20                                     |
| 30       | 97961                         | 0,00118                            | 115                       | 97904               | 4334808               | 44,25                                     |
| 31       | 97846                         | 0,00124                            | 122                       | 97786               | 4236904               | 43,30                                     |
| 32       | 97725                         | 0,00132                            | 129                       | 97660               | 4139118               | 42,35                                     |
| 33       | 97595                         | 0,00142                            | 139                       | 97526               | 4041458               | 41,41                                     |
| 34       | 97457                         | 0,00154                            | 150                       | 97382               | 3943932               | 40,47                                     |
| 35       | 97307                         | 0,00168                            | 164                       | 97225               | 3846550               | 39,53                                     |
| 36       | 97143                         | 0,00185                            | 179                       | 97053               | 3749325               | 38,60                                     |
| 37       | 96964                         | 0,00203                            | 197                       | 96865               | 3652272               | 37,67                                     |
| 38       | 96767                         | 0,00224                            | 217                       | 96659               | 3555406               | 36,74                                     |
| 39       | 96550                         | 0,00247                            | 238                       | 96431               | 3458748               | 35,82                                     |
| 40       | 96312                         | 0,00272                            | 262                       | 96181               | 3362317               | 34,91                                     |
| 41       | 96050                         | 0,00299                            | 287                       | 95906               | 3266136               | 34,00                                     |
| 42       | 95763                         | 0,00329                            | 315                       | 95605               | 3170229               | 33,11                                     |
| 43       | 95447                         | 0,00362                            | 346                       | 95275               | 3074624               | 32,21                                     |
| 44       | 95102                         | 0,00399                            | 379                       | 94912               | 2979350               | 31,33                                     |
| 45       | 94722                         | 0,00440                            | 417                       | 94514               | 2884437               | 30,45                                     |
| 46       | 94306                         | 0,00486                            | 458                       | 94077               | 2789923               | 29,58                                     |
| 47       | 93848                         | 0,00537                            | 504                       | 93596               | 2695846               | 28,73                                     |
| 48       | 93344                         | 0,00595                            | 555                       | 93066               | 2602251               | 27,88                                     |
| 49       | 92789                         | 0,00659                            | 611                       | 92483               | 2509184               | 27,04                                     |
| 50       | 92178                         | 0,00729                            | 672                       | 91842               | 2416701               | 26,22                                     |
| 51       | 91506                         | 0,00805                            | 737                       | 91138               | 2324859               | 25,41                                     |
| 52       | 90769                         | 0,00887                            | 806                       | 90367               | 2233722               | 24,61                                     |
| 53       | 89964                         | 0,00976                            | 878                       | 89525               | 2143355               | 23,82                                     |
| 54       | 89086                         | 0,01070                            | 953                       | 88609               | 2053830               | 23,05                                     |
| 55       | 88133                         | 0,01170                            | 1032                      | 87617               | 1965221               | 22,30                                     |
| 56       | 87101                         | 0,01277                            | 1112                      | 86545               | 1877605               | 21,56                                     |
| 57       | 85989                         | 0,01390                            | 1195                      | 85391               | 1791060               | 20,83                                     |
| 58       | 84794                         | 0,01509                            | 1280                      | 84154               | 1705669               | 20,12                                     |
| 59       | 83514                         | 0,01635                            | 1366                      | 82831               | 1621515               | 19,42                                     |
| 60       | 82148                         | 0,01768                            | 1452                      | 81422               | 1538684               | 18,73                                     |
| 61       | 80696                         | 0,01906                            | 1538                      | 79927               | 1457262               | 18,06                                     |
| 62       | 79158                         | 0,02050                            | 1623                      | 78347               | 1377335               | 17,40                                     |

| Wiek (x) | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|----------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|          |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| 63       | 77535                         | 0,02200                            | 1706                      | 76682               | 1298988               | 16,75                                     |
| 64       | 75829                         | 0,02355                            | 1786                      | 74936               | 1222306               | 16,12                                     |
| 65       | 74043                         | 0,02517                            | 1864                      | 73111               | 1147370               | 15,50                                     |
| 66       | 72179                         | 0,02686                            | 1939                      | 71210               | 1074258               | 14,88                                     |
| 67       | 70241                         | 0,02865                            | 2012                      | 69235               | 1003048               | 14,28                                     |
| 68       | 68229                         | 0,03056                            | 2085                      | 67186               | 933814                | 13,69                                     |
| 69       | 66144                         | 0,03262                            | 2158                      | 65065               | 866627                | 13,10                                     |
| 70       | 63986                         | 0,03489                            | 2233                      | 62870               | 801562                | 12,53                                     |
| 71       | 61753                         | 0,03741                            | 2310                      | 60598               | 738693                | 11,96                                     |
| 72       | 59443                         | 0,04022                            | 2391                      | 58248               | 678095                | 11,41                                     |
| 73       | 57052                         | 0,04337                            | 2474                      | 55815               | 619847                | 10,86                                     |
| 74       | 54578                         | 0,04689                            | 2559                      | 53298               | 564032                | 10,33                                     |
| 75       | 52019                         | 0,05084                            | 2644                      | 50697               | 510733                | 9,82                                      |
| 76       | 49374                         | 0,05523                            | 2727                      | 48011               | 460037                | 9,32                                      |
| 77       | 46648                         | 0,06008                            | 2803                      | 45246               | 412026                | 8,83                                      |
| 78       | 43845                         | 0,06542                            | 2868                      | 42411               | 366780                | 8,37                                      |
| 79       | 40977                         | 0,07124                            | 2919                      | 39517               | 324369                | 7,92                                      |
| 80       | 38058                         | 0,07755                            | 2951                      | 36582               | 284851                | 7,48                                      |
| 81       | 35106                         | 0,08436                            | 2961                      | 33626               | 248269                | 7,07                                      |
| 82       | 32145                         | 0,09166                            | 2947                      | 30672               | 214643                | 6,68                                      |
| 83       | 29198                         | 0,09949                            | 2905                      | 27746               | 183972                | 6,30                                      |
| 84       | 26294                         | 0,10785                            | 2836                      | 24876               | 156226                | 5,94                                      |
| 85       | 23458                         | 0,11678                            | 2739                      | 22088               | 131350                | 5,60                                      |
| 86       | 20718                         | 0,12633                            | 2617                      | 19410               | 109262                | 5,27                                      |
| 87       | 18101                         | 0,13650                            | 2471                      | 16866               | 89853                 | 4,96                                      |
| 88       | 15630                         | 0,14737                            | 2303                      | 14478               | 72987                 | 4,67                                      |
| 89       | 13327                         | 0,15899                            | 2119                      | 12267               | 58509                 | 4,39                                      |
| 90       | 11208                         | 0,17131                            | 1920                      | 10248               | 46241                 | 4,13                                      |
| 91       | 9288                          | 0,18456                            | 1714                      | 8431                | 35993                 | 3,88                                      |
| 92       | 7574                          | 0,19857                            | 1504                      | 6822                | 27563                 | 3,64                                      |
| 93       | 6070                          | 0,21336                            | 1295                      | 5422                | 20741                 | 3,42                                      |
| 94       | 4775                          | 0,22890                            | 1093                      | 4228                | 15319                 | 3,21                                      |
| 95       | 3682                          | 0,24522                            | 903                       | 3230                | 11090                 | 3,01                                      |
| 96       | 2779                          | 0,26228                            | 729                       | 2415                | 7860                  | 2,83                                      |
| 97       | 2050                          | 0,28008                            | 574                       | 1763                | 5446                  | 2,66                                      |

| Wiek (x)       | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|                |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| 98             | 1476                          | 0,29860                            | 441                       | 1256                | 3683                  | 2,50                                      |
| 99             | 1035                          | 0,31781                            | 329                       | 871                 | 2427                  | 2,34                                      |
| 100            | 706                           | 0,33768                            | 238                       | 587                 | 1556                  | 2,20                                      |
| <b>Kobiety</b> |                               |                                    |                           |                     |                       |   |
| 0              | 100000                        | 0,00418                            | 418                       | 99638               | 8114209               | 81,14                                     |
| 1              | 99582                         | 0,00026                            | 26                        | 99569               | 8014570               | 80,48                                     |
| 2              | 99556                         | 0,00019                            | 19                        | 99547               | 7915001               | 79,50                                     |
| 3              | 99537                         | 0,00013                            | 13                        | 99530               | 7815455               | 78,52                                     |
| 4              | 99524                         | 0,00010                            | 10                        | 99519               | 7715924               | 77,53                                     |
| 5              | 99513                         | 0,00009                            | 9                         | 99509               | 7616406               | 76,54                                     |
| 6              | 99505                         | 0,00008                            | 8                         | 99501               | 7516897               | 75,54                                     |
| 7              | 99497                         | 0,00008                            | 8                         | 99493               | 7417396               | 74,55                                     |
| 8              | 99489                         | 0,00008                            | 8                         | 99485               | 7317903               | 73,55                                     |
| 9              | 99481                         | 0,00009                            | 9                         | 99477               | 7218418               | 72,56                                     |
| 10             | 99473                         | 0,00010                            | 10                        | 99468               | 7118941               | 71,57                                     |
| 11             | 99463                         | 0,00011                            | 11                        | 99458               | 7019473               | 70,57                                     |
| 12             | 99452                         | 0,00013                            | 13                        | 99446               | 6920015               | 69,58                                     |
| 13             | 99440                         | 0,00015                            | 15                        | 99432               | 6820569               | 68,59                                     |
| 14             | 99425                         | 0,00018                            | 17                        | 99416               | 6721137               | 67,60                                     |
| 15             | 99407                         | 0,00021                            | 21                        | 99397               | 6621720               | 66,61                                     |
| 16             | 99387                         | 0,00023                            | 23                        | 99375               | 6522323               | 65,63                                     |
| 17             | 99364                         | 0,00025                            | 25                        | 99351               | 6422948               | 64,64                                     |
| 18             | 99339                         | 0,00026                            | 25                        | 99326               | 6323597               | 63,66                                     |
| 19             | 99313                         | 0,00025                            | 25                        | 99301               | 6224271               | 62,67                                     |
| 20             | 99289                         | 0,00024                            | 23                        | 99277               | 6124970               | 61,69                                     |
| 21             | 99265                         | 0,00023                            | 22                        | 99254               | 6025693               | 60,70                                     |
| 22             | 99243                         | 0,00022                            | 22                        | 99232               | 5926440               | 59,72                                     |
| 23             | 99221                         | 0,00022                            | 22                        | 99210               | 5827208               | 58,73                                     |
| 24             | 99199                         | 0,00022                            | 22                        | 99189               | 5727997               | 57,74                                     |
| 25             | 99178                         | 0,00023                            | 23                        | 99166               | 5628809               | 56,75                                     |
| 26             | 99155                         | 0,00024                            | 24                        | 99143               | 5529643               | 55,77                                     |
| 27             | 99131                         | 0,00026                            | 25                        | 99118               | 5430500               | 54,78                                     |
| 28             | 99105                         | 0,00027                            | 27                        | 99092               | 5331382               | 53,80                                     |
| 29             | 99078                         | 0,00030                            | 29                        | 99064               | 5232290               | 52,81                                     |
| 30             | 99049                         | 0,00032                            | 31                        | 99033               | 5133226               | 51,83                                     |

| Wiek (x) | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|----------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|          |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| 31       | 99018                         | 0,00034                            | 34                        | 99001               | 5034193               | 50,84                                     |
| 32       | 98984                         | 0,00037                            | 37                        | 98965               | 4935192               | 49,86                                     |
| 33       | 98947                         | 0,00041                            | 40                        | 98926               | 4836227               | 48,88                                     |
| 34       | 98906                         | 0,00045                            | 44                        | 98884               | 4737301               | 47,90                                     |
| 35       | 98862                         | 0,00050                            | 49                        | 98837               | 4638417               | 46,92                                     |
| 36       | 98813                         | 0,00055                            | 54                        | 98785               | 4539580               | 45,94                                     |
| 37       | 98758                         | 0,00061                            | 61                        | 98728               | 4440795               | 44,97                                     |
| 38       | 98697                         | 0,00069                            | 68                        | 98664               | 4342067               | 43,99                                     |
| 39       | 98630                         | 0,00077                            | 76                        | 98592               | 4243403               | 43,02                                     |
| 40       | 98554                         | 0,00086                            | 85                        | 98512               | 4144811               | 42,06                                     |
| 41       | 98469                         | 0,00097                            | 95                        | 98422               | 4046300               | 41,09                                     |
| 42       | 98374                         | 0,00109                            | 107                       | 98320               | 3947878               | 40,13                                     |
| 43       | 98267                         | 0,00122                            | 120                       | 98207               | 3849558               | 39,17                                     |
| 44       | 98147                         | 0,00138                            | 135                       | 98079               | 3751351               | 38,22                                     |
| 45       | 98012                         | 0,00155                            | 152                       | 97936               | 3653272               | 37,27                                     |
| 46       | 97860                         | 0,00174                            | 170                       | 97775               | 3555336               | 36,33                                     |
| 47       | 97690                         | 0,00195                            | 191                       | 97594               | 3457561               | 35,39                                     |
| 48       | 97499                         | 0,00219                            | 213                       | 97393               | 3359967               | 34,46                                     |
| 49       | 97286                         | 0,00244                            | 238                       | 97167               | 3262574               | 33,54                                     |
| 50       | 97048                         | 0,00273                            | 265                       | 96916               | 3165407               | 32,62                                     |
| 51       | 96784                         | 0,00304                            | 294                       | 96637               | 3068491               | 31,70                                     |
| 52       | 96490                         | 0,00337                            | 326                       | 96327               | 2971854               | 30,80                                     |
| 53       | 96164                         | 0,00374                            | 360                       | 95984               | 2875527               | 29,90                                     |
| 54       | 95804                         | 0,00415                            | 397                       | 95606               | 2779543               | 29,01                                     |
| 55       | 95407                         | 0,00458                            | 437                       | 95189               | 2683937               | 28,13                                     |
| 56       | 94970                         | 0,00505                            | 480                       | 94730               | 2588749               | 27,26                                     |
| 57       | 94490                         | 0,00556                            | 525                       | 94228               | 2494018               | 26,39                                     |
| 58       | 93965                         | 0,00610                            | 573                       | 93679               | 2399791               | 25,54                                     |
| 59       | 93392                         | 0,00668                            | 624                       | 93080               | 2306112               | 24,69                                     |
| 60       | 92768                         | 0,00729                            | 677                       | 92430               | 2213032               | 23,86                                     |
| 61       | 92092                         | 0,00794                            | 731                       | 91726               | 2120602               | 23,03                                     |
| 62       | 91360                         | 0,00863                            | 788                       | 90966               | 2028876               | 22,21                                     |
| 63       | 90572                         | 0,00935                            | 847                       | 90148               | 1937910               | 21,40                                     |
| 64       | 89725                         | 0,01011                            | 907                       | 89271               | 1847762               | 20,59                                     |
| 65       | 88817                         | 0,01091                            | 969                       | 88333               | 1758491               | 19,80                                     |



| Wiek (x) | Liczba dożywających ( $l_x$ ) | Prawdopodobieństwo zgonu ( $q_x$ ) | Liczba zmarłych ( $d_x$ ) | Ludność stacjonarna |                       | Przeciętne dalsze trwanie życia ( $e_x$ ) |
|----------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---|
|          |                               |                                    |                           | w wieku x ( $L_x$ ) | skumulowana ( $T_x$ ) |   |
| 66       | 87848                         | 0,01176                            | 1033                      | 87331               | 1670158               | 19,01                                     |
| 67       | 86815                         | 0,01267                            | 1100                      | 86265               | 1582826               | 18,23                                     |
| 68       | 85715                         | 0,01365                            | 1170                      | 85130               | 1496562               | 17,46                                     |
| 69       | 84545                         | 0,01473                            | 1245                      | 83922               | 1411432               | 16,69                                     |
| 70       | 83300                         | 0,01595                            | 1328                      | 82635               | 1327509               | 15,94                                     |
| 71       | 81971                         | 0,01735                            | 1422                      | 81260               | 1244874               | 15,19                                     |
| 72       | 80549                         | 0,01899                            | 1530                      | 79784               | 1163614               | 14,45                                     |
| 73       | 79019                         | 0,02094                            | 1655                      | 78192               | 1083830               | 13,72                                     |
| 74       | 77365                         | 0,02327                            | 1800                      | 76465               | 1005638               | 13,00                                     |
| 75       | 75565                         | 0,02604                            | 1968                      | 74581               | 929173                | 12,30                                     |
| 76       | 73597                         | 0,02933                            | 2158                      | 72518               | 854593                | 11,61                                     |
| 77       | 71438                         | 0,03317                            | 2369                      | 70254               | 782075                | 10,95                                     |
| 78       | 69069                         | 0,03760                            | 2597                      | 67770               | 711821                | 10,31                                     |
| 79       | 66472                         | 0,04266                            | 2835                      | 65054               | 644051                | 9,69                                      |
| 80       | 63636                         | 0,04833                            | 3075                      | 62099               | 578997                | 9,10                                      |
| 81       | 60561                         | 0,05462                            | 3308                      | 58907               | 516898                | 8,54                                      |
| 82       | 57253                         | 0,06154                            | 3523                      | 55491               | 457991                | 8,00                                      |
| 83       | 53730                         | 0,06908                            | 3712                      | 51874               | 402500                | 7,49                                      |
| 84       | 50018                         | 0,07725                            | 3864                      | 48086               | 350626                | 7,01                                      |
| 85       | 46154                         | 0,08607                            | 3973                      | 44168               | 302540                | 6,55                                      |
| 86       | 42181                         | 0,09560                            | 4033                      | 40165               | 258372                | 6,13                                      |
| 87       | 38149                         | 0,10585                            | 4038                      | 36130               | 218207                | 5,72                                      |
| 88       | 34111                         | 0,11690                            | 3988                      | 32117               | 182077                | 5,34                                      |
| 89       | 30123                         | 0,12883                            | 3881                      | 28183               | 149960                | 4,98                                      |
| 90       | 26243                         | 0,14157                            | 3715                      | 24385               | 121778                | 4,64                                      |
| 91       | 22527                         | 0,15545                            | 3502                      | 20776               | 97393                 | 4,32                                      |
| 92       | 19025                         | 0,17024                            | 3239                      | 17406               | 76616                 | 4,03                                      |
| 93       | 15786                         | 0,18597                            | 2936                      | 14319               | 59211                 | 3,75                                      |
| 94       | 12851                         | 0,20262                            | 2604                      | 11549               | 44892                 | 3,49                                      |
| 95       | 10247                         | 0,22019                            | 2256                      | 9119                | 33343                 | 3,25                                      |
| 96       | 7991                          | 0,23868                            | 1907                      | 7037                | 24224                 | 3,03                                      |
| 97       | 6083                          | 0,25805                            | 1570                      | 5298                | 17187                 | 2,83                                      |
| 98       | 4514                          | 0,27829                            | 1256                      | 3886                | 11889                 | 2,63                                      |
| 99       | 3257                          | 0,29936                            | 975                       | 2770                | 8003                  | 2,46                                      |
| 100      | 2282                          | 0,32120                            | 733                       | 1916                | 5234                  | 2,29                                      |

## 14.6. Ocena krytyczna badania Kaczor 2012 [31]

Na podstawie badania Kaczor 2012 w niniejszej analizie przyjęto koszty leczenia stanów zdrowia.

### Cel badania

Celem odnalezionego badania była ocena bezpośrednich kosztów medycznych wynikających z leczenia pacjentów w różnych stanach zdrowia związanych z przewlekłym WZW C.

### Metodyka

Badanie przeprowadzono w formie ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy specjalistów w 7 ośrodkach leczenia. Łączna liczba pacjentów leczonych przez ankietowanych lekarzy wynosi około 1,2 tys., chorych. Użyty kwestionariusz został podzielony na 6 części. Każda z nich dotyczyła innego stanu zdrowia spośród następujących:

- łagodne zwłóknienie wątroby (METAVIR F0-F2),
- umiarkowane zwłóknienie wątroby (METAVIR F3),
- marskość wątroby (METAVIR F4),
- niewyrównana marskość wątroby,
- rak wątrobowokomórkowy,
- stan po przeszczepie wątroby.

W ramach badania ankietowego każdy z lekarzy specjalistów wskazał standardowe procedury związane z leczeniem typowego pacjenta znajdującego się w danym stanie zdrowia. Każda z procedur została zakwalifikowana do jednej następujących kategorii: leczenie szpitalne, leczenie ambulatoryjne, diagnostyka, leczenie farmakologiczne lub rehabilitacja. Kwalifikację do każdej z kategorii dokonano w oparciu o obowiązujące katalogi świadczeń oraz wykaz leków refundowanych. Na tej podstawie wyznaczono koszty poszczególnych procedur oraz wyznaczono średni koszt przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia. W obliczeniach nie uwzględniono kosztów terapii antywirusowej.

### Ocena wiarygodności badania

Badanie przeprowadzono wśród lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z WZW C. Zgodnie z podanymi informacjami, zajmują się oni leczeniem około 1,2 tys. chorych rocznie, co w zestawieniu z liczbą osób leczonych w ciągu roku świadczy o reprezentatywności dobranej grupy. Koszty wyznaczono w oparciu o aktualną na czas badania wycenę procedur, co oznacza, że wyznaczone wartości nie powinny odbiegać od faktycznych kosztów generowanych przez pacjenta w danym stanie zdrowia. Stany zdrowia wybrane w badaniu ankietowym są zgodne z przyjętymi w niniejszej analizie, za wyjątkiem łagodnego / umiarkowanego zwłóknienia wątroby. W badaniu Kaczor 2012 pacjenci ze zwłóknieniem w stopniu F2 przypisani są do stanu zdrowia łagodne zwłóknienie, podczas gdy

w niniejszej analizie do stanu zdrowia umiarkowane zwłóknienie. Nie powinno mieć to jednak znaczącego wpływu na oszacowanie kosztów na potrzeby tego opracowania.

## 14.7. Parametry modelu

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry wykorzystane w modelu w analizie podstawowej wraz z parametrami użytymi w analizie PSA oraz analizach wrażliwości. Parametry te można podzielić na dwie grupy: parametry zależne od wyboru populacji (genotypu, stopnia zwłóknienia wątroby i historii leczenia) oraz niezależne od tego wyboru. Do pierwszej grupy zaliczają się następujące parametry: efektywności interwencji, działania niepożądane, spadek użyteczności związany z terapią oraz długość trwania terapii. Dane dotyczące efektywności przedstawiono w Tabeli 85, dane dotyczące pozostałych parametrów zależnych od wyboru populacji w Tabeli 86, a pozostałe parametry w Tabeli 87.

Efektywności w genotypie 1 zostały wyznaczone na podstawie wartości OR uzyskanej w wyniku przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego oraz wartości bazowej (określonej na podstawie 3D lub TVR, zgodnie z opisem w rozdziale 3.3). Ponieważ dla analizy PSA dla każdej symulacji należy wylosować jeden odsetek bazowy i dla niego zestaw wartości OR, autorzy oryginalnego modelu losowali zewnętrznie taki zestaw dla 500 symulacji i do modelu implementowano tylko uzyskane wyniki SVR. Analogiczną metodologię zastosowano w niniejszym modelu, w którym losowania przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania R-Project. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykorzystano dane przedstawione w rozdziale 14.3.

Tabela 85.  
Wartości parametrów związanych z efektywnością przyjęte w modelu ekonomicznym

a) dla rozkładu beta kolejno alfa i beta, dla rozkładu log-normalnego błęd standardowy

**Tabela 86.**  
**Wartości parametrów dotyczących AE, spadku użytecznością związanego z terapią i czasu leczenia przyjęte w modelu ekonomicznym**

| Parametr                 | Populacja  | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|--------------------------|--|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| <b>Terapia 2D/3D±RBV</b> |  |         |                                 |         |                   |                     |  |
| Rate of Anemia           | Wcześniej nieleczeni, GT1a oraz wcześniej nieleczeni, GT1b, CC | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     | Prawdopodobieństwo ciężkiej anemii podczas trwania terapii.  |
|                          | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC                             | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
|                          | Wcześniej leczeni, GT1a oraz wcześniej leczeni, GT1b, CC       | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
|                          | Wcześniej leczeni, GT1b, bez CC                                | ████    |                                 |         |                   |                     |  |
|                          | GT4  | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
| Rate of Rash             | Wcześniej nieleczeni, GT1a oraz wcześniej nieleczeni, GT1b, CC | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     | Prawdopodobieństwo ciężkiej wysypki podczas trwania terapii. |
|                          | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC                             | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
|                          | Wcześniej leczeni, GT1a oraz wcześniej leczeni, GT1b, CC       | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
|                          | Wcześniej leczeni, GT1b, bez CC                                | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |
|                          | GT4  | ████    | ██████                          | ████    |                   |                     |  |

| Parametr            | Populacja  | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|---------------------|--|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| Rate of Pruritus    | Wcześniej nieleczeni, GT1a oraz wcześniej nieleczeni, GT1b, CC | ████    | █████                           | ███     |                   |                     | Prawdopodobieństwo ciężkiego świądu podczas trwania terapii.     |
|                     | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC                             | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | Wcześniej leczeni, GT1a oraz wcześniej leczeni, GT1b, CC       | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | Wcześniej leczeni, GT1b, bez CC                                | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | GT4  | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
| Rate of Neutropenia | Wcześniej nieleczeni, GT1a oraz wcześniej nieleczeni, GT1b, CC | ████    | █████                           | ███     |                   |                     | Prawdopodobieństwo ciężkiej neutropenii podczas trwania terapii. |
|                     | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC                             | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | Wcześniej leczeni, GT1   | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | GT4  | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
| Rate of Nausea      | Wcześniej nieleczeni, GT1a oraz wcześniej nieleczeni, GT1b, CC | ████    | █████                           | ███     |                   |                     | Prawdopodobieństwo ciężkich nudności podczas trwania terapii.    |
|                     | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC                             | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | Wcześniej leczeni, GT1a oraz wcześniej leczeni, GT1b, CC       | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | Wcześniej leczeni, GT1b, bez CC                                | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |
|                     | GT4  | ████    | █████                           | ███     |                   |                     |  |

| Parametr                                    | Populacja   | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis                                    |
|---|---|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|---|
| Regimen-related Disutility                  | Wcześniej nieleczeni, GT1a, łagodne zwłóknienie     | ████    |                                 |         |                   | ████                | Zmiana użyteczności związana z terapią. |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT1a, umiarkowane zwłóknienie | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT1a, CC                      | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT1b, łagodne zwłóknienie     | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT1b, umiarkowane zwłóknienie | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT1b, CC                      | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT4, łagodne zwłóknienie      | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT4, umiarkowane zwłóknienie  | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej nieleczeni, GT4, CC                       | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1a, łagodne zwłóknienie        | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1a, umiarkowane zwłóknienie    | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1a, CC                         | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1b, łagodne zwłóknienie        | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1b, umiarkowane zwłóknienie    | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|   | Wcześniej leczeni, GT1b, CC                         | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
| Wcześniej leczeni, GT4, łagodne zwłóknienie | ████  |         |                                 |         | ████              |                     |   |



| Parametr           | Populacja                                       | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis  |
|--------------------|---|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|---|
| Treatment duration | Wcześniej leczeni, GT4, umiarkowane zwłóknienie | ████    |                                 |         |                   | ████                | Długość trwania terapii w tygodniach.                       |
|                    | Wcześniej leczeni, GT4, CC                      | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT1a, bez CC              | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT1a, CC                  | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT1b, bez CC              | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT1b, CC                  | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT4, bez CC               | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej nieleczeni, GT4, CC                   | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT1a, bez CC                 | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT1a, CC                     | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT1b, bez CC                 | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT1b, CC                     | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT4, bez CC                  | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | Wcześniej leczeni, GT4, CC                      | ████    |                                 |         |                   | ████                |   |
|                    | <b>Terapia TVR+IFN+RBV</b>                      |         |                                 |         |                   |                     |   |
| Rate of Anemia     | Wcześniej nieleczeni                            | 3,97%   | 26,469<br>639,531               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej anemii podczas trwania terapii. |
|                    | Wcześniej leczeni                               | 3,99%   | 17,019<br>409,981               | Beta    | -                 | -                   |   |

| Parametr                   | Populacja            | Średnia        | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|----------------------------|----------------------|----------------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| Rate of Rash               | Wcześniej nieleczeni | 4,58%          | 30,936<br>645,064               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej wysypki podczas trwania terapii.     |
|                            | Wcześniej leczeni    | 5,43%          | 23,195<br>403,805               | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Pruritus           | Wcześniej nieleczeni | 5,18%          | 34,477<br>631,523               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiego świądu podczas trwania terapii.     |
|                            | Wcześniej leczeni    | 6,30%          | 26,901<br>400,099               | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Neutropenia        | Wcześniej nieleczeni | 0,77%          | 5,120<br>660,880                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej neutropenii podczas trwania terapii. |
|                            | Wcześniej leczeni    | 2,03%          | 8,647<br>418,353                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Nausea             | Wcześniej nieleczeni | 4,93%          | 33,350<br>642,650               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkich nudności podczas trwania terapii.    |
|                            | Wcześniej leczeni    | 4,98%          | 21,274<br>405,726               | Beta    | -                 | -                   |  |
| Regimen-related Disutility | Wcześniej nieleczeni | -0,0669        | -                               | -       | -                 | 0,000               | Zmiana użyteczności związana z terapią.                          |
|                            | Wcześniej leczeni    | -0,1422        | -                               | -       | -                 | 0,000               |  |
| Treatment duration         | Wcześniej nieleczeni | 10,43<br>28,33 | -                               | -       | -                 | 12,00<br>34,12      | Długość trwania terapii TVR oraz IFN+RBV w tygodniach.           |
|                            | Wcześniej leczeni    | 9,74<br>38,98  | -                               | -       | -                 | 12,00<br>48,00      |  |
| <b>Terapia BOC+IFN+RBV</b> |                      |                |                                 |         |                   |                     |  |
| Rate of Anemia             | Wcześniej nieleczeni | 4,17%          | 4,252<br>97,748                 | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej anemii podczas trwania terapii.      |
|                            | Wcześniej leczeni    | 5,78%          | 26,375<br>429,625               | Beta    | -                 | -                   |  |

| Parametr                   | Populacja                    | Średnia        | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|----------------------------|------------------------------|----------------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| Rate of Rash               | Wcześniej nieleczeni         | 0,45%          | 0,464<br>101,536                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej wysypki podczas trwania terapii.     |
|                            | Wcześniej leczeni            | 2,17%          | 9,875<br>446,125                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Pruritus           | Wcześniej nieleczeni         | 1,44%          | 1,469<br>100,531                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiego świądu podczas trwania terapii.     |
|                            | Wcześniej leczeni            | 2,17%          | 9,875<br>446,125                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Neutropenia        | Wcześniej nieleczeni         | 1,29%          | 1,314<br>100,686                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej neutropenii podczas trwania terapii. |
|                            | Wcześniej leczeni            | 2,41%          | 11,000<br>445,000               | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Nausea             | Wcześniej nieleczeni         | 3,18%          | 3,247<br>98,753                 | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkich nudności podczas trwania terapii.    |
|                            | Wcześniej leczeni            | 5,07%          | 23,125<br>432,875               | Beta    | -                 | -                   |  |
| Regimen-related Disutility | Wcześniej nieleczeni         | -0,078         | -                               | -       | -                 | 0,000               | Zmiana użyteczności związana z terapią.                          |
|                            | Wcześniej leczeni            | -0,100         | -                               | -       | -                 | 0,000               |  |
| Treatment duration         | Wcześniej nieleczeni, bez CC | 22,00<br>27,90 | -                               | -       | -                 | 32,00<br>48,00      | Długość trwania terapii BOC oraz IFN+RBV w tygodniach.           |
|                            | Wcześniej nieleczeni, CC     | 31,00<br>35,00 | -                               | -       | -                 | 44,00<br>48,00      |  |
|                            | Wcześniej leczeni, bez CC    | 26,10<br>38,50 | -                               | -       | -                 | 32,00<br>48,00      |  |
|                            | Wcześniej leczeni, CC        | 38,20<br>42,20 | -                               | -       | -                 | 44,00<br>48,00      |  |

| Parametr               | Populacja                | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|------------------------|--------------------------|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| <b>Terapia IFN+RBV</b> |                          |         |                                 |         |                   |                     |  |
| Rate of Anemia         | Wcześniej nieleczeni, G1 | 1,61%   | 9,998<br>611,002                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej anemii podczas trwania terapii.      |
|                        | Wcześniej leczeni, G1    | 1,39%   | 5,447<br>386,553                | Beta    | -                 | -                   |  |
|                        | GT4                      | 0,44%   | 0,653<br>149,347                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Rash           | Wcześniej nieleczeni, G1 | 1,78%   | 11,076<br>609,924               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej wysypki podczas trwania terapii.     |
|                        | Wcześniej leczeni, G1    | 1,18%   | 4,643<br>387,366                | Beta    | -                 | -                   |  |
|                        | GT4                      | 0,79%   | 2,151<br>269,849                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Pruritus       | Wcześniej nieleczeni, G1 | 2,24%   | 13,899<br>607,101               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiego świądu podczas trwania terapii.     |
|                        | Wcześniej leczeni, G1    | 1,56%   | 6,098<br>385,902                | Beta    | -                 | -                   |  |
|                        | GT4                      | 0,76%   | 7,408<br>964,592                | Beta    | -                 | -                   |  |
| Rate of Neutropenia    | Wcześniej nieleczeni, G1 | 1,21%   | 3,158<br>256,842                | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkiej neutropenii podczas trwania terapii. |
|                        | Wcześniej leczeni, G1    | 0,85%   | 3,333<br>388,667                | Beta    | -                 | -                   |  |
|                        | GT4                      | 0,06%   | 0,093<br>149,907                | Beta    | -                 | -                   |  |

| Parametr                   | Populacja                 | Średnia | Parametry rozkładu <sup>a</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis  |
|----------------------------|---------------------------|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|---|
| Rate of Nausea             | Wcześniej nieleczeni, G1  | 2,45%   | 15,230<br>605,770               | Beta    | -                 | -                   | Prawdopodobieństwo ciężkich nudności podczas trwania terapii. |
|                            | Wcześniej leczeni, G1     | 2,45%   | 9,594<br>382,406                | Beta    | -                 | -                   |   |
|                            | GT4                       | 0,79%   | 7,220<br>903,780                | Beta    | -                 | -                   |   |
| Regimen-related Disutility | Wcześniej nieleczeni      | -0,1006 | -                               | -       | -                 | 0,000               | Zmiana użyteczności związana z terapią.                       |
|                            | Wcześniej leczeni         | -0,1163 | -                               | -       | -                 | 0,000               |   |
| Treatment duration         | Wcześniej nieleczeni, G1  | 44,20   | -                               | -       | -                 | 48,00               | Długość trwania terapii IFN+RBV w tygodniach.                 |
|                            | Wcześniej nieleczeni, GT4 | 47,36   | -                               | -       | -                 | 48,00               |   |
|                            | Wcześniej leczeni, G1     | 43,95   | -                               | -       | -                 | 48,00               |   |
|                            | Wcześniej leczeni, GT4    | 43,13   | -                               | -       | -                 | 48,00               |   |

a) dla rozkładu beta kolejno alfa i beta

Pozostałe parametry wykorzystane w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 87.**  
Wartości pozostałych parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

| Parametr                         | Średnia | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|----------------------------------|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| <b>Charakterystyka pacjentów</b> |         |                                 |         |                   |                     |  |
| Age (in Years)                   | 46      | -                               | -       | -                 | -                   | Średni wiek pacjentów wcześniej nieleczonych w latach. |
|                                  | 50      | -                               | -       | -                 | -                   | Średni wiek pacjentów wcześniej leczonych w latach.    |
| Male                             | 56,4%   | -                               | -       | -                 | -                   | Odsetek mężczyzn wśród osób wcześniej nieleczonych.    |
|                                  | 63,6%   | -                               | -       | -                 | -                   | Odsetek mężczyzn wśród osób wcześniej leczonych.       |
| % GT1a:                          | 9,8%    | -                               | -       | -                 | -                   | Odsetek osób z genotypem 1a wśród osób z genotypem 1.  |

| Parametr  | Średnia | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|---|---------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| Initial Fibrosis Distribution                             | -       | -                               | -       | -                 | 37,6%               | Odsetek pacjentów ze zwłóknieniem wątroby odpowiednio F0-F1, F2-3, F4 (CC) wśród osób wcześniej nieleczonych.      |
|   | -       | -                               | -       | -                 | 51,7%               |  |
|   | -       | -                               | -       | -                 | 10,7%               |  |
|   | -       | -                               | -       | -                 | 28,7%               | Odsetek pacjentów ze zwłóknieniem wątroby odpowiednio F0-F1, F2-3, F4 (CC) wśród osób wcześniej nieleczonych.      |
|   | -       | -                               | -       | -                 | 54,2%               |  |
|   | -       | -                               | -       | -                 | 17,1%               |  |
| <b>Naturalna progresja choroby</b>                        |         |                                 |         |                   |                     |  |
| Mild to moderate  | 0,025   | 38,061<br>1484,377              | Beta    | 0,013-0,037       | 0,013<br>0,037      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu łagodne zwłóknienie (F0-F1) do stanu umiarkowane zwłóknienie (F2-F3). |
| Moderate to CC  | 0,037   | 26,868<br>699,395               | Beta    | 0,016-0,058       | 0,016<br>0,058      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu umiarkowane zwłóknienie (F2-F3) do stanu CC.                          |
| Recovered, no HCV, History of Severe Fibrosis (CC) to HCC | 0,012   | 1,255<br>100,745                | Beta    | 0,003-0,022       | 0,003<br>0,022      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia do HCC u osób z CC, u których uzyskano SVR.                                    |
| CC to DCC   | 0,039   | 14,578<br>359,212               | Beta    | 0,029-0,049       | 0,029<br>0,049      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DC.   |
| CC to HCC (First Year)                                    | 0,014   | 1,919<br>135,121                | Beta    | 0,004-0,024       | 0,004<br>0,024      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC.  |
| DCC to HCC (First Year)                                   | 0,014   | 1,919<br>135,121                | Beta    | 0,004-0,024       | 0,004<br>0,024      | Roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DC do stanu HCC.  |
| DCC to Liver Transplant (First Year)                      | 0,047   | 95,294<br>1950,109              | Beta    | 0,037-0,056       | 0,037<br>0,056      | Roczne prawdopodobieństwo uzyskania przeszczepu wątroby u osób z DC.   |
| HCC to Liver Transplant (First Year)                      | 0,010   | 98,950<br>9418,719              | Beta    | 0,008-0,012       | 0,008<br>0,012      | Roczne prawdopodobieństwo uzyskania przeszczepu wątroby u osób z HCC.  |
| DCC to Liver Death  | 0,130   | 146,900<br>983,100              | Beta    | 0,120-0,140       | 0,120<br>0,140      | Roczne prawdopodobieństwo zgonu związanego z wątrobą u osób z DC.  |
| Liver Transplant to Liver Death                           | 0,150   | 84,850<br>480,817               | Beta    | 0,120-0,180       | 0,120<br>0,180      | Prawdopodobieństwo zgonu podczas przeszczepu wątroby.  |

| Parametr  | Średnia     | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis  |
|---|-------------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|---|
| After Liver Transplant to Liver Death                             | 0,057       | 94,243<br>1559,143              | Beta    | 0,046-0,068       | 0,046<br>0,068      | Roczne prawdopodobieństwo zgonu związanego z wątrołą u osób po przeszczepie wątroby.    |
| HCC First Year to Liver Death                                     | 0,430       | 1053,500<br>1396,500            | Beta    | 0,400-0,460       | 0,400<br>0,460      | Roczne prawdopodobieństwo zgonu związanego z wątrołą u osób z HCC (pierwszy rok).       |
| HCC Subsequent Year to Liver Death                                | 0,430       | 1053,500<br>1396,500            | Beta    | 0,400-0,460       | 0,400<br>0,460      | Roczne prawdopodobieństwo zgonu związanego z wątrołą u osób z HCC (kolejne lata).       |
| Viral Reinfection   | 0,010       | 3,950<br>391,050                | Beta    | 0,000-0,020       | 0,000<br>0,020      | Roczne prawdopodobieństwo reinfekcji HCV u osób po SVR.                                 |
| <b>Dane kosztowe</b>  |             |                                 |         |                   |                     |   |
| AbbVie 3D – cost per day  |             |                                 |         |                   |                     |   |
| AbbVie 2D – cost per day  |             |                                 |         |                   |                     |   |
| Boceprevir– cost per day  | 503,76 zł   | -                               | -       | -                 | -                   | Dzienny koszt boceprewiru.  |
| Telaprevir – cost per day   | 1 475,82 zł | -                               | -       | -                 | -                   | Dzienny koszt telaprewiru.  |
| Peg-INF alfa – cost per day                                       | 113,26 zł   | -                               | -       | -                 | -                   | Dzienny koszt interferonu.  |
| Rivabirin – cost per day  | 0,00 zł     | -                               | -       | -                 | -                   | Dzienny koszt rybawiryny.   |
| On treatment monitoring - 12 weeks AbbVie oral therapy            | 1 205,00 zł | -                               | -       | -                 | -                   | Całkowity koszt kwalifikacji i monitorowania dla terapii 2D i 3D trwającej 12 tygodni.  |
| On treatment monitoring - 24 weeks AbbVie oral therapy            | 1 275,00 zł | -                               | -       | -                 | -                   | Całkowity koszt kwalifikacji i monitorowania dla terapii 2D i 3D trwającej 24 tygodnie. |
| On treatment monitoring - 52 weeks Peg-INF+- others drugs therapy | 3 588,00 zł | -                               | -       | -                 | -                   | Roczny koszt kwalifikacji i monitorowania terapii interferonowych.                      |

| Parametr   | Średnia   | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności  | Analiza wrażliwości | Opis   |
|--|-----------|---------------------------------|---------|--------------------|---------------------|--|
| Mild   | 1 720 zł  | 25,00<br>68,80                  | Gamma   | 1 376 – 2 064 zł   | 602 zł<br>3 875 zł  | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie łagodnego zwłóknienia z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.                      |
|  | 2 413 zł  | 25,00<br>96,51                  |         | 1 930 – 2 895 zł   | 845<br>5 383        |  |
| Moderate   | 2 272 zł  | 25,00<br>90,88                  | Gamma   | 1 818 – 2 726 zł   | 843<br>3 875        | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie umiarkowanego zwłóknienia z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.                  |
|  | 3 134 zł  | 25,00<br>125,35                 |         | 2 507 – 3 760 zł   | 1 162<br>5 383      |  |
| CC (Chronic HCV)                                   | 3 268 zł  | 25,00<br>130,71                 | Gamma   | 2 614 – 3 921 zł   | 1 608<br>10 222     | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie CC z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.   |
|  | 5 054 zł  | 25,00<br>202,18                 |         | 4 044 – 6 065 zł   | 2 487<br>15 811     |  |
| Recovered, no HCV, history of mild fibrosis        | 357 zł    | 25,00<br>14,27                  | Gamma   | 285 – 428 zł       | -                   | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie łagodnego zwłóknienia po uzyskaniu SVR z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.     |
|  | 427 zł    | 25,00<br>17,09                  |         | 342 – 513 zł       | -                   |  |
| Recovered, no HCV, history of moderate fibrosis    | 464 zł    | 25,00<br>18,57                  | Gamma   | 371 – 557 zł       | -                   | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie umiarkowanego zwłóknienia po uzyskaniu SVR z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. |
|  | 810 zł    | 25,00<br>32,39                  |         | 648 – 972 zł       | -                   |  |
| Recovered, no HCV, history of severe fibrosis (CC) | 1 652 zł  | 25,00<br>66,09                  | Gamma   | 1 322 – 1 983 zł   | -                   | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie CC po uzyskaniu SVR z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.                        |
|  | 2 042 zł  | 25,00<br>81,66                  |         | 1 633 – 2 450 zł   | -                   |  |
| DCC  | 10 901 zł | 25,00<br>436,03                 | Gamma   | 8 721 – 13 081 zł  | 35 909              | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie DC z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.   |
|  | 15 036 zł | 25,00<br>601,44                 |         | 12 029 – 18 043 zł | 49 532              |  |



| Parametr                      | Średnia    | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności    | Analiza wrażliwości | Opis   |
|-------------------------------|------------|---------------------------------|---------|----------------------|---------------------|--|
| HCC (first year)              | 37 943 zł  | 25,00<br>1 517,73               | Gamma   | 30 355 – 45 532 zł   | 19 424<br>49 343    | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie HCC z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent w pierwszym roku.                       |
|                               | 39 389 zł  | 25,00<br>1 575,57               |         | 31 511 – 47 267 zł   | 20 164<br>51 223    |  |
| HCC (subsequent year)         | 37 943 zł  | 25,00<br>1 517,73               | Gamma   | 30 355 – 45 532 zł   | 19 424<br>49 343    | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie HCC z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent w kolejnych latach.                     |
|                               | 39 389 zł  | 25,00<br>1 575,57               |         | 31 511 – 47 267 zł   | 20 164<br>51 223    |  |
| Liver transplant (first year) | 251 742 zł | 25,00<br>10 069,69              | Gamma   | 201 394 – 302 091 zł | 227 314<br>257 918  | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie po przeszczepie wątroby z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent w pierwszym roku.   |
|                               | 254 045 zł | 25,00<br>10 161,81              |         | 203 236 – 304 854 zł | 229 394<br>260 277  |  |
| Liver transplant (subsequent) | 19 182 zł  | 25,00<br>767,26                 | Gamma   | 15 345 – 23 018 zł   | 41 336              | Roczny koszt związany z leczeniem pacjenta w stanie po przeszczepie wątroby z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent w kolejnych latach. |
|                               | 20 210 zł  | 25,00<br>808,40                 |         | 16 168 – 24 252 zł   | 43 552              |  |
| Anemia                        | 2 016 zł   | 25,00<br>80,64                  | Gamma   | 1 613 – 2 419 zł     | -                   | Jednorazowy koszt związany z leczeniem anemii z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.  |
|                               | 2 038 zł   | 25,00<br>81,52                  |         | 1 630 – 2 446 zł     | -                   |  |
| Rash                          | 2 520 zł   | 25,00<br>100,76                 | Gamma   | 2 016 – 3 024 zł     | -                   | Jednorazowy koszt związany z leczeniem wysypki z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.   |
|                               | 2 584 zł   | 25,00<br>103,38                 |         | 2 068 – 3 101 zł     | -                   |  |
| Pruritus                      | 1 662 zł   | 25,00<br>66,46                  | Gamma   | 1 329 – 1 994 zł     | -                   | Jednorazowy koszt związany z leczeniem działań niepożądanych (świądu) z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.                          |
|                               | 1 891 zł   | 25,00<br>75,65                  |         | 1 513 – 2 269 zł     | -                   |  |

| Parametr    | Średnia  | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis   |
|-------------|----------|---------------------------------|---------|-------------------|---------------------|--|
| Neutropenia | 2 480 zł | 25,00<br>99,20                  | Gamma   | 1 984 – 2 976 zł  | -                   | Jednorazowy koszt związany z leczeniem neutropenii z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. |
|             | 2 492 zł | 25,00<br>99,68                  |         | 1 994 – 2 990 zł  | -                   |  |
| Nausea      | 1 395 zł | 25,00<br>55,81                  | Gamma   | 1 116 – 1 674 zł  | -                   | Jednorazowy koszt związany z leczeniem nudności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.    |
|             | 1 404 zł | 25,00<br>56,15                  |         | 1 123 – 1 684 zł  | -                   |  |

| Parametr   | Średnia           | Parametry rozkładu <sup>b</sup> | Rozkład                   | Zakres zmienności | Analiza wrażliwości | Opis  |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|---|
| <b>Użyteczności stanów zdrowia</b>                 |                   |                                 |                           |                   |                     |   |
| Mild   | 0,770             | 141,680<br>42,320               | Beta                      | 0,616 - 0,924     | 0,76                | Początkowa wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z łagodnym zwłóknieniem.  |
| Moderate   | -0,110<br>(0,660) | -0,154<br>0,039                 | Log-normalny <sup>a</sup> | -0,132 - -0,088   | 0,76                | Spadek wartości użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby w porównaniu do pacjentów z łagodnym zwłóknieniem. |
| CC (Chronic HCV)                                   | -0,220<br>(0,550) | -0,336<br>0,056                 | Log-normalny <sup>a</sup> | -0,264 - -0,176   | 0,74                | Spadek wartości użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z CC w porównaniu do pacjentów z łagodnym zwłóknieniem.                                |
| Recovered, no HCV, history of mild fibrosis        | 0,820             | 17,180<br>3,771                 | Beta                      | 0,656 - 0,984     | 0,83                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów po SVR z łagodnym zwłóknieniem.  |
| Recovered, no HCV, history of moderate fibrosis    | 0,710             | 27,280<br>10,609                | Beta                      | 0,576 - 0,864     | 0,83                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów po SVR z umiarkowanym zwłóknieniem.  |
| Recovered, no HCV, history of severe fibrosis (CC) | 0,600             | 39,400<br>26,267                | Beta                      | 0,48 - 0,72       | 0,81                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów po SVR z CC.   |
| DCC  | 0,450             | 54,550<br>66,672                | Beta                      | 0,36 - 0,54       | 0,66                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z DC.  |
| HCC (first year)                                   | 0,450             | 54,550<br>66,672                | Beta                      | 0,36 - 0,54       | 0,65                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z HCC (pierwszy rok).  |
| HCC (subsequent year)                              | 0,450             | 54,550<br>66,672                | Beta                      | 0,36 - 0,54       | 0,65                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z HCC (kolejne lata).  |
| Liver transplant (first year)                      | 0,670             | 32,330<br>15,924                | Beta                      | 0,536 - 0,804     | 0,69                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów po przeszczepie (pierwszy rok).  |
| Liver transplant (subsequent)                      | 0,670             | 32,330<br>15,924                | Beta                      | 0,536 - 0,804     | 0,69                | Wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów po przeszczepie (kolejne lata).  |

a) parametry rozkładu dotyczą stosunku danego stanu zdrowia do stanu łagodnego zwłóknienia.

b) dla rozkładu beta kolejno alfa i beta, dla rozkładu log-normalnego błąd standardowy; dla rozkładu gamma kolejno kształt i skala

## 14.8. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 88.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

| Autor, rok                      | Populacja                                   | Interwencje                    | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy                             | Wyniki                        |            |                      |          | Stopa dyskontowa               |
|---------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|-------------------------------|------------|----------------------|----------|--------------------------------|
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | QALY                          |            |                      |          |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | Nieleczeni wcześniej          |            | Wcześniej leczeni    |          |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 1. 15,57<br>2. 16,44          |            | 1. 13,73<br>2. 14,98 |          |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | Genotyp 1a                    | Genotyp 1b | F0-F3                | F4       |                                |
| <b>Athanasakis 2013 [98]</b>    | Przewlekłe WZW C, GT1                       | 1. SOF<br>2. BOC               | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, b.d.                 | Grecja, Płatnik instytucjonalny (prywatny lub publiczny) | 1. 17,91                      | 1. 18,31   | 1. 18,28             | 1. 16,93 | 3% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 2. 18,70                      | 2. 19,28   | 2. 18,96             | 2. 18,58 |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 3. 19,60                      | 3. 19,11   | 3. 19,63             | 3. 19,00 |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | LY <sup>a</sup>               |            |                      |          |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 1. 18,76                      | 1. 18,99   | 1. 18,97             | 1. 18,19 |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 2. 19,22                      | 2. 19,56   | 2. 19,37             | 2. 19,14 |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 3. 19,75                      | 3. 19,46   | 3. 19,77             | 3. 19,39 |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | QALY                          |            |                      |          |                                |
| <b>Blazquez-Perez 2013 [99]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. IFN+RBV<br>2. BOC<br>3. TVR | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, 3 miesiące           | Hiszpania, Płatnik publiczny                             | 1. 13,80 / 13,77 <sup>b</sup> |            |                      |          | 3% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 2. 14,34 / 14,32 <sup>c</sup> |            |                      |          |                                |
|                                 |   |                                |                                 |                                 |  | 3. 14,45 / 14,30 <sup>c</sup> |            |                      |          |                                |

| Autor, rok        | Populacja                                   | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy             | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy                               | Wyniki                        |  |                      | Stopa dyskontowa               |
|-------------------|---|--|---|---------------------------------|--|-------------------------------|--|----------------------|--------------------------------|
|                   |   |  |   |                                 |  | Populacja                     | QALY   | LY                   |                                |
| Brogan 2014 [100] | Przewlekłe WZW C, GT1                       | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                               | Drzewo decyzyjne + model Markowa, CUA / CEA | Dożywotni, 1 rok                | USA, Płatnik publiczny                                     | Nieleczeni wcześniej          | 1. 17,3<br>2. 16,1                           | 1. 20,3<br>2. 19,3   | 3% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                   |   |  |   |                                 |  | Po nawrocie                   | 1. 16,1<br>2. 13,4                           | 1. 18,7<br>2. 16,6   |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | Wcześniej częściowa odpowiedź | 1. 14,6<br>2. 13,1                           | 1. 17,4<br>2. 16,3   |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | Wcześniej brak odpowiedzi     | 1. 13,4<br>2. 12,2                           | 1. 16,5<br>2. 15,5   |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  |                               |  |                      |                                |
| Buti 2014 [101]   | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                               | Model Markowa, CUA / CEA                    | Dożywotni (70 lat), b.d.        | Hiszpania, Płatnik publiczny                               | Stopień zwłóknienia wątroby   | QALY   | LY                   | 3% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                   |   |  |   |                                 |  | Łagodny                       | 1. 14,31<br>2. 13,09                         | 1. 18,19<br>2. 18,08 |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | Umiarkowany                   | 1. 12,44<br>2. 10,87                         | 1. 17,78<br>2. 17,35 |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | Marskość                      | 1. 10,56<br>2. 9,37                          | 1. 15,61<br>2. 14,92 |                                |
| Camma 2013 [102]  | Przewlekłe WZW C, GT1                       | 1. RBV + IFN<br>2. BOC<br>3. TVR                     | Model Markowa CUA / CEA                     | Dożywotni, 1 rok                | Włochy, Płatnik publiczny                                  | LY <sup>a</sup>               |  |                      | 3% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                   |   |  |   |                                 |  |                               | 1. –<br>2. 17,91 / 19,38<br>3. 17,94 / 19,47 |                      |                                |
| Chan 2011 [103]   | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. RBV + IFN<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. brak leczenia | Model Markowa, CUA / CEA                    | Dożywotni, b.d.                 | USA, Perspektywa płatnika (Veterans Health Administration) | QALY <sup>a</sup>             | LY <sup>a</sup>                              | b.d.                 |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | 1. 10,313                     | 1. 18,77                                     |                      |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | 2. 10,755                     | 2. 19,53                                     |                      |                                |
|                   |   |  |   |                                 |  | 3. 10,776                     | 3. 19,57                                     |                      |                                |
|                   | 4. 9,736                                    | 4. 17,68   |   |                                 |  |                               |  |                      |                                |

| Autor, rok          | Populacja                                   | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy   | Wyniki                                       |   |  |  | Stopa dyskontowa                 |
|---------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------|--|--|---|--|--|----------------------------------|
| Chan 2013 [104]     | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. RBV + IFN<br>2. BOC<br>3. TVR<br>4. brak leczenia | Model Markowa, CUA / CEA        | Dożywotni, 1 rok                | Stany Zjednoczone, Perspektywa płatnika (Veterans Health Administration) | QALY <sup>a</sup>                            |   | LY <sup>a</sup>  |  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | 1. 8,685<br>2. 9,009<br>3. 8,994<br>4. 8,297 | 1. 14,836<br>2. 15,323<br>3. 15,300<br>4. 14,177      |  |  |                                  |
| Chhatwal 2013 [105] | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej leczeni    | 1. RBV + IFN<br>2. BOC<br>3. TVR                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, 1 tydzień / 1 rok    | USA, Płatnik publiczny   | QALY   |   |  |  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | Razem  | Wcześniej brak odpowiedzi                             | Wcześniej częściowa odpowiedź  | Nawrót   |                                  |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | 1. – / 12,32<br>2. 13,85<br>3. 13,85         | 1. 12,30 / 11,94 <sup>b</sup><br>2. 13,18<br>3. 12,73 | 1. 12,46 / 12,23 <sup>b</sup><br>2. 13,23 / 13,47 <sup>c</sup><br>3. 13,67 | 1. 12,98 / 12,55 <sup>b</sup><br>2. 13,87 / 13,99 <sup>c</sup><br>3. 14,47 |                                  |
| Cortesi 2014 [106]  | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej leczeni    | 1. BOC<br>2. TVR                                     | Model Markowa, CUA / CEA        | Dożywotni, b.d.                 | Włochy, Płatnik publiczny  | QALY   |   | LY   |  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | 1. 14,86<br>2. 14,56                         | 1. 24,76<br>2. 24,14                                  |  |  |                                  |
| Cure 2014 II [107]  | Przewlekłe WZW C                            | 1. SOF<br>2. RBV + IFN<br>3. TVR / BOC               | Model Markowa, CUA / CEA        | Dożywotni, b.d.                 | Szwecja, Perspektywa społeczna   | Populacja                                    |   | Uzyskane QALY / LY (1 vs 2/3)  |  | 3% (efekty zdrowotne)            |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | Wcześniej nieleczeni, GT1                    | 1 vs 2: 1,5 / 1,0<br>1 vs 3: 1,3 / 1,2                |  |  |                                  |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | Wcześniej nieleczeni, GT4/5/6                | 1,0 / 0,4   |  |  |                                  |
| Cure 2014 [108]     | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. TVR<br>2. BOC<br>3. RBV + IFN                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, 1 rok                | Wielka Brytania, Płatnik publiczny                                       | QALY <sup>a</sup>                            |   |  |  | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                     |   |  |                                 |                                 |  | 1. 13,89<br>2. 13,68<br>3. 13,03             |   |  |  |                                  |

| Autor, rok                       | Populacja  | Interwencje                                | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy        | Wyniki  |             |  | Stopa dyskontowa                 |
|----------------------------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---|-------------|--|----------------------------------|
| <b>Cure 2013 [109]</b>           | Przewlekłe WZW C                                     | 1. SOF<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. RBV + IFN | Model Markowa, CUA / CEA        | 80 lat,<br>3 miesiące / rok     | UK,<br>Płatnik publiczny            | Uzyskane QALY / LY, GT1 <sup>a</sup>  |             | Uzyskane QALY / LY, GT4 <sup>a</sup>                 | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 1 vs 2: 0,4191 / 0,2976<br>1 vs 3: 0,6199 / 0,4327<br>1 vs 4: 1,2070 / 0,8639 |             | 1 vs 4: 0,7673 / 0,2440                              |                                  |
| <b>Curtis 2012 [110]</b>         | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni,<br>1 rok             | Anglia, Walia,<br>Płatnik publiczny | QALY  |             |  | b.d.                             |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | Nieleczeni wcześniej  |             | Wcześniej leczenia                                   |                                  |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 1. 13,87<br>2. 13,03  |             | 1. 11,26<br>2. 10,09                                 |                                  |
| <b>Deuffic-Burban 2014 [111]</b> | Przewlekłe WZW C, zwłóknienie w stopniu F2 / F3 / F4 | 1. TVR / BOC<br>2. DAAs + IFN              | Model Markowa, CUA / CEA        | Dożywotni,<br>b.d.              | Francja,<br>Perspektywa społeczna   | QALY (F2 / F3 / F4) <sup>a</sup>  |             | LY (F2 / F3 / F4) <sup>a</sup>                       | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 1. 17,22 / 14,60 / 10,32<br>2. 17,97 / 15,72 / 11,15                          |             | 1. 18,53 / 16,05 / 11,92<br>2. 19,12 / 16,99 / 12,76 |                                  |
| <b>Ehlers 2013 [112]</b>         | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. BOC<br>2. RBV + IFN                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni,<br>b.d.              | Dania,<br>Płatnik publiczny         | Uzyskane QALY (1 vs 2, wszyscy / wcześniej leczenia)                          |             |  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | F0-F3   | F4          | Ogółem   |                                  |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 0,62 / 0,86   | 0,10 / 2,72 | 0,51 / 1,36  |                                  |
| <b>Elbasha 2013 [113]</b>        | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. BOC<br>2. RBV + IFN                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni,<br>1 tydzień / 1 rok | Portugalia<br>Płatnik publiczny     | QALY / LY   |             |  | 5% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | Nieleczeni wcześniej  |             | Wcześniej leczenia                                   |                                  |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 1. 13,27 / 39,1<br>2. 12,59 / 36,8  |             | 1. 13,06 / 38,2<br>2. 11,84 / 34,0                   |                                  |
| <b>Ferrante 2013 [114]</b>       | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni          | 1. RBV + IFN<br>2. BOC                     | Model Markowa, CUA              | Dożywotni,<br>1 tydzień / 1 rok | USA,<br>Płatnik publiczny           | QALY  |             |  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                  |  |  |                                 |                                 |                                     | 1. 14,55<br>2. 15,17 / 15,20  |             |  |                                  |

| Autor, rok                 | Populacja   | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy  | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy     | Wyniki  | Stopa dyskontowa                 |
|----------------------------|---|--|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------------|
| <b>Gavart 2012 [115]</b>   | Przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczeni, stopień zwłóknienia F2          | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                                 | Model Markowa, CUA               | Dożywotni, 1 rok                | Anglia, Walia, Płatnik publiczny | QALY<br>1. 13,72<br>2. 12,77  | b.d.                             |
| <b>Hagan 2014 [116]</b>    | Przewlekłe WZW C, GT1, nieodpowiadający lub nietolerujący IFN           | 1. SOF + SMV<br>2. SOF + RBV                           | Drzewo decyzyjne + Model Markowa | Dożywotni, 1 rok                | USA, Perspektywa społeczna       | QALY<br>1. 14,69<br>2. 14,45  | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
| <b>Liu 2012 [117]</b>      | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni                             | 1. RBV + IFN<br>2. BOC<br>3. TVR                       | Model Markowa, CUA               | Dożywotni, 12 tygodni           | USA, Perspektywa społeczna       | Populacja<br>F0-F2<br>1. 10,97<br>2. 11,24 / 11,30 <sup>c</sup><br>3a. 11,33 / 11,44 <sup>c</sup><br>F3-F4<br>1. 8,84<br>2a. 9,38 / 9,51 <sup>c</sup><br>3a. 9,56 / 9,78 <sup>c</sup> | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
| <b>McGinnis 2014 [118]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni                             | 1. BOC<br>2. TVR<br>3. SOF+LED+RBV<br>4. brak leczenia | Model Markowa, CUA               | 20 lat, b.d.                    | USA, Perspektywa społeczna       | QALY<br>1. 11,06<br>2. 11,08<br>3. 11,79<br>4. 9,76   | b.d.                             |
| <b>Morais 2013 [119]</b>   | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni oraz stopień zwłóknienia F2 | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                                 | Model Markowa, CUA / CEA         | Dożywotni, b.d.                 | Brazylia, Płatnik publiczny      | QALY<br>1. 13,83<br>2. 12,67<br>LY<br>1. 19,94<br>2. 19,19  | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
| <b>Ozdemir 2014 [120]</b>  | Przewlekłe WZW C, GT1, po niepowodzeniu leczenia IFN                    | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                                 | Model Markowa, CUA / CEA         | Dożywotni, 1 rok                | Turcja, Płatnik publiczny        | QALY<br>1. 12,24<br>2. 10,99<br>LY<br>1. 18,62<br>2. 17,68  | 2%                               |



| Autor, rok                     | Populacja  | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy       | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy  | Wyniki                         | Stopa dyskontowa   |                   |          |                                  |
|--------------------------------|--|--|---------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|-------------------|----------|----------------------------------|
| <b>Petta 2014 [121]</b>        | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. BOC<br>2. RBV + IFN   | Model Markowa, CUA / CEA              | Dożywotni, 1 rok                | Włochy, Płatnik publiczny   | Populacja <sup>a</sup>         | zakres ICER (€ / LY, 1 vs 2)<br>3% (koszty i efekty zdrowotne) |                   |          |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | F0-F3                          |  | 4 045 – 65 711    |          |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | F4                             |  | 6 533 – 279 231   |          |                                  |
| <b>Petta 2014 II [122]</b>     | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. BOC<br>2. TVR<br>3. SOF   | Model Markowa, CUA / CEA              | Dożywotni, 1 rok                | Włochy, Płatnik publiczny   | QALY <sup>a</sup>              |  |                   |          | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | GT1a                           | GT1b   | F0-F3             | F4       |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 1. 17,91                       | 1. 17,91   | 1. 17,91          | 1. 17,91 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 2. 18,70                       | 2. 18,70   | 2. 18,70          | 2. 18,70 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 3. 19,60                       | 3. 19,60   | 3. 19,60          | 3. 19,60 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | LY <sup>a</sup>                |  |                   |          |                                  |
| 1. 18,76                       | 1. 18,76   | 1. 18,76   | 1. 18,76                              |                                 |   |                                |  |                   |          |                                  |
| 2. 19,22                       | 2. 19,22   | 2. 19,22   | 2. 19,22                              |                                 |   |                                |  |                   |          |                                  |
| 3. 19,75                       | 3. 19,75   | 3. 19,75   | 3. 19,75                              |                                 |   |                                |  |                   |          |                                  |
| <b>Pyadushkina 2014 [123]</b>  | Przewlekłe WZW C, GT1, po niepowodzeniu leczenia IFN | 1. SMV<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. RBV + IFN                               | Drzewo decyzyjne + model Markowa, CEA | Dożywotni, b.d.                 | Rosja, Płatnik publiczny  | LY (1 vs 2/3/4)                |  |                   |          | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 1 vs 2: 0,028                  |  |                   |          |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 1 vs 3: 0,112<br>1 vs 4: 1,050 |  |                   |          |                                  |
| <b>Ramachandran 2012 [124]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni          | 1. BOC<br>2. TVR<br>3. RBV + IFN   | Model Markowa, CUA                    | 28 lat, 1 rok                   | USA, Perspektywa społeczna  | QALY                           |  |                   |          | 5% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 1. 13,8                        |  |                   |          |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 2. 14,2<br>3. 13,1             |  |                   |          |                                  |
| <b>Saab 2014 [125]</b>         | Przewlekłe WZW C, GT1                                | 1. SOF<br>2. RBV + IFN<br>3. BOC<br>4. TVR<br>5. SMV<br>6. brak leczenia | Model Markowa, CUA / CEA              | Dożywotni, 1 rok                | Stany Zjednoczone, Płatnik instytucjonalny (prywatny lub publiczny) | QALY                           |  |                   |          | 3% (koszty i efekty zdrowotne)   |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | Nieleczeni wcześniej           |  | Wcześniej leczeni |          |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 1. 15,71                       | 1. 15,71   | 1. 15,71          | 1. 15,71 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 2. 14,61                       | 2. 14,61   | 2. 14,61          | 2. 14,61 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 3. 14,89                       | 3. 14,89   | 3. 14,89          | 3. 14,89 |                                  |
|                                |  |  |                                       |                                 |   | 4. 15,18                       | 4. 15,18   | 4. 15,18          | 4. 15,18 |                                  |
| 5. 15,21                       | 5. 15,21   | 5. 15,21   | 5. 15,21                              |                                 |   |                                |  |                   |          |                                  |
| 6. 13,17                       | 6. 13,17   | 6. 13,17   | 6. 13,17                              |                                 |   |                                |  |                   |          |                                  |

| Autor, rok                    | Populacja   | Interwencje   | Sposób modelowania, typ analizy             | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy    | Wyniki                                       |  |  |                     | Stopa dyskontowa                     |
|-------------------------------|---|---|---|---------------------------------|---------------------------------|--|--|--|---------------------|--------------------------------------|
| <b>San Miguel 2014 [126]</b>  | Przewlekłe WZW C  | 1. SOF+RBV+IFN<br>2. SOF + RBV<br>3. RBV + IFN<br>4. BOC/TVR (terapia trójlekowa) | Model Markowa, CUA / CEA                    | Dożywotni, 3 miesiące           | Hiszpania, Płatnik publiczny    | QALY (GT1, wcześniej nieleczeni)             |  |  |                     | 3% (koszty i efekty zdrowotne)       |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | Wszyscy                                      | F0–F1  | F2–F3  | CC                  |                                      |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | 1. 15,85<br>2. 14,95<br>3. 14,28<br>4. 15,14 | 1. 16,52<br>2. 15,88<br>3. 15,39<br>4. 16,00 | 1. 15,18<br>2. 14,03<br>3. 13,17<br>4. 14,27 | 1. 10,20<br>4. 9,33 |                                      |
| <b>Stahmeyer 2012 [127]</b>   | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni                             | 1. TVR<br>2. RBV + IFN  | Model Markowa, CUA / CEA                    | Dożywotni, b.d.                 | Niemcy, Płatnik publiczny       | QALY   |  |  |                     | 3% (koszty i efekty zdrowotne)       |
|                               |   |   |   |                                 |                                 |  |  |  |                     |                                      |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | 1. 16,75<br>2. 15,91                         |  |  |                     |                                      |
| <b>Vellopoulou 2014 [128]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1   | 1. RBV + IFN<br>2. TVR<br>3. BOC  | Model Markowa, CUA / CEA                    | Dożywotni, 1 rok                | Holandia, Perspektywa społeczna | QALY <sup>a</sup>                            |  | LY <sup>a</sup>                              |                     | 4% (koszty), 1,5% (efekty zdrowotne) |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | wcześniej nieleczeni                         | 1. 17,65<br>2. 18,77<br>3. 18,50             | 1. 22,13<br>2. 22,65<br>3. 22,52             |                     |                                      |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | wcześniej leczeni                            | 1. 13,50<br>2. 15,13<br>3. 14,42             | 1. 18,03<br>2. 18,83<br>3. 18,48             |                     |                                      |
|                               |   |   |   |                                 |                                 |  |  |  |                     |                                      |
| <b>Younossi 2013 [129]</b>    | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni i bez przeciwwskazań do IFN | 1. TVR / BOC<br>2. terapia bez IFN  | Model Markowa, CUA                          | Dożywotni, b.d.                 | USA, b.d.                       | QALY <sup>a</sup>                            |  | LY <sup>a</sup>                              |                     | 3% (koszty i efekty zdrowotne)       |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | 1. 17,201<br>2. 18,391                       |  | 1. 28,520<br>2. 29,978                       |                     |                                      |
| <b>Warren 2014 [130]</b>      | Przewlekłe WZW C, GT1   | 1. TVR<br>2. RBV + IFN  | Drzewo decyzyjne + Model Markowa, CUA / CEA | Dożywotni (60 lat), 1 rok       | Australia, Płatnik publiczny    | Populacja                                    | QALY   | LY   |                     | 5% (koszty i efekty zdrowotne)       |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | wcześniej nieleczeni                         | 1. 11,84<br>2. 11,02                         | 1. 16,06<br>2. 15,64                         |                     |                                      |
|                               |   |   |   |                                 |                                 | wcześniej leczeni                            | 1. 10,46<br>2. 9,19                          | 1. 15,11<br>2. 14,31                         |                     |                                      |

| Autor, rok  | Populacja                              | Interwencje                                      | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy | Wyniki  |   |                               |                        | Stopa dyskontowa                 |
|---|--|--|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---|---|-------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>Westerhout 2014 [131]</b>                        | Przewlekłe WZW C, GT1 lub GT4          | 1. SMV + RBV<br>2. RBV + IFN<br>3. TVR<br>4. BOC | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, 1 rok                | UK, Płatnik publiczny        | QALY  |   |                               |                        | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | GT1, wcześniej nieleczeni                               | GT1, wcześniej leczeni  | GT4, wcześniej nieleczeni     | GT4, wcześniej leczeni |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 1. 12,776   | 1. 11,359   | 1. 14,271                     | 1. 11,486              |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 2. 11,651   | 2. 9,843  | 2. 13,635                     | 2. 10,299              |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 3. 12,618   | 3. 11,282   | 4. 11,194                     |                        |                                  |
| <b>CDEC Final Recommendation – Boceprevir [132]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, zwłóknienie F2+ | 1. BOC<br>2. RBV + IFN                           | b.d., CUA                       | Dożywotni, b.d.                 | Kanada, b.d.                 | ICER (1 vs 2, \$/QALY)                                  |   | b.d.                          |                        |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | Nieleczeni wcześniej                                    | Wcześniej leczeni   |                               |                        |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 36 172  | 32 143  |                               |                        |                                  |
| <b>CDEC Final Recommendation – Simeprevir [133]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, zwłóknienie F2+ | 1. SMV<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. RBV + IFN       | b.d., CUA                       | Dożywotni, b.d.                 | Kanada, b.d.                 | ICER (1 vs 2/3/4, \$/QALY)                              |   | b.d.                          |                        |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | Nieleczeni wcześniej                                    | Wcześniej leczeni   |                               |                        |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 1 vs 2: SMV dominuje<br>1 vs 3: 5 202<br>1 vs 4: 32 497 | 1 vs 2: SMV tańszy i gorszy<br>1 vs 3: SMV dominuje<br>1 vs 4: 20 430 |                               |                        |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              |   |   |                               |                        |                                  |
| <b>CDEC Final Recommendation – Telaprevir [134]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, zwłóknienie F2+ | 1. TVR<br>2. RBV + IFN                           | b.d., CUA                       | Dożywotni, b.d.                 | Kanada, b.d.                 | ICUR (1 vs 2, \$/QALY)                                  |   |                               | b.d.                   |                                  |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | Nieleczeni wcześniej                                    | Wcześniej brak odpowiedzi   | Wcześniej częściowa odpowiedź |                        | Nawrót                           |
|   |  |  |                                 |                                 |                              | 21 901  | 36 255  | 21 579                        |                        | 1 467                            |

| Autor, rok  | Populacja   | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy   | Wyniki   |   |  | Stopa dyskontowa               |                                  |
|---|---|--|---------------------------------|---------------------------------|--|--|---|--|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>CDEC Final Recommendation – Sofosbuvir [135]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, GT2 lub GT3, zwłóknienie F2+ | 1. SOF+RBV+IFN<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. RBV + IFN             | b.d.,<br>CUA                    | Dożywotni,<br>b.d.              | Kanada<br>b.d.   | Populacja  |   | ICUR (\$/QALY)                           | b.d.                           |                                  |
|   |   |  |                                 |                                 |  | GT1, wcześniej nieleczeni, bez marskości                 | 1 vs 2: 5 076<br>1 vs 3: 15 599<br>1 vs 4: 31 323     |  |                                |                                  |
|   |   |  |                                 |                                 |  | GT1, wcześniej nieleczeni, z marskością                  | 1 vs 2: dominuje<br>1 vs 3: dominuje<br>1 vs 4: 1 039 |  |                                |                                  |
| <b>ERG Report 2014 – Sofosbuvir [136]</b>           | Przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczeni              | 1. RBV + IFN<br>2. TVR<br>3. BOC<br>4. SOF<br>5. brak leczenia | Model Markowa,<br>CUA / CEA     | Dożywotni,<br>3 miesiące / rok  | UK,<br>Płatnik publiczny (NHS) + społeczna (PPS, Personal Social Services) | Populacja <sup>a</sup>                                   |   | LY                                       | QALY                           | 3,5% (koszty i efekty zdrowotne) |
|   |   |  |                                 |                                 |  | GT1, brak przeciwwskazań do IFN                          | 1. 19,3<br>2. 19,9<br>3. 19,8<br>4. 20,2              | 1. 13,8<br>2. 14,6<br>3. 14,4<br>4. 15,1 |                                |                                  |
|   |   |  |                                 |                                 |  |  | GT1, przeciwwskazania do IFN                          | 4. 19,5<br>5. 18,7                       | 4. 14,3<br>5. 13,0             |                                  |
|   |   |  |                                 |                                 |  | GT4  | 1. 19,5<br>4. 19,8                                    | 1. 13,9<br>4. 14,8                       |                                |                                  |
| <b>PBAC BOC submission 2012 [137]</b>               | Przewlekłe WZW C, GT1                               | 1. BOC<br>2. RBV + IFN   | b.d.,<br>CUA                    | 50 lat,<br>b.d.                 | Australia,<br>b.d.   | ICUR (\$ / QALY, 1 vs 2): 15 000 – 45 000                |   |  | b.d.                           |                                  |
| <b>PBAC TVR submission 2012 [138]</b>               | Przewlekłe WZW C, wcześniej nieleczeni              | 1. TVR<br>2. RBV + IFN   | Model Markowa,<br>CUA           | Dożywotni,<br>b.d.              | Australia,<br>b.d.   | ICUR (\$ / QALY, 1 vs 2): 15 000 – 45 000                |   |  | b.d.                           |                                  |
| <b>PBAC SOF submission 2014 [139]</b>               | Przewlekłe WZW C, GT1 do 6                          | 1. SOF+RBV+IFN<br>2. TVR<br>3. BOC                             | Model Markowa,<br>CUA           | Dożywotni,<br>3 miesiące / rok  | Australia,<br>b.d.   | ICUR <sup>b</sup> (\$ / QALY, 1 vs 2/3): 45 000 – 75 000 |   |  | 5% (koszty i efekty zdrowotne) |                                  |

| Autor, rok                         | Populacja                                  | Interwencje   | Sposób modelowania, typ analizy                                  | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy | Wyniki                     | Stopa dyskontowa   |      |                   |
|------------------------------------|--|---|--|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|--|------|-------------------|
| <b>SMC, Boceprewir 2013 [140]</b>  | Przewlekłe WZW C, GT1                      | 1. BOC<br>2. RBV + IFN  | Drzewo decyzyjne + Model Markowa, CUA                            | Dożywotni, b.d.                 | Szkocja, b.d.                | QALY (różnica, 1 vs 2)     |  | b.d. |                   |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | Populacja                  | Nieleczeni wcześniej   |      | Wcześniej leczeni |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | F0-F3                      | 0,991  |      | 1,923             |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | F4                         | 1,531  |      | 5,46              |
|                                    | Wcześniej brak odpowiedzi                  | -   | 2,30   |                                 |                              |                            |  |      |                   |
| <b>SMC, Daklataswir 2014 [141]</b> | Przewlekłe WZW C, dorośli, zwłóknienie F3+ | 1. DAC + SOF+/- RBV<br>2. DAC + RBV<br>3. RBV + IFN<br>4. TVR<br>5. BOC<br>6. SOF + RBV<br>7. brak leczenia | Model Markowa, CUA   | Dożywotni, b.d.                 | Szkocja, b.d.                | ICUR (£/QALY) <sup>a</sup> |  | b.d. |                   |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | Populacja                  | Nieleczeni wcześniej   |      | Wcześniej leczeni |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | GT1, F3-F4                 | 1 vs 3: 7 982<br>1 vs 4: 8 157<br>1 vs 5: 3 021<br>1 vs 7: 3 206     |      | 1 vs 7: 3 206     |
|                                    |  |   |  |                                 |                              | GT1, z marskością          | 1 vs 3: 19 042<br>1 vs 4: 25 856<br>1 vs 5: 20 132<br>1 vs 7: 10 042 |      | 1 vs 7: 10 042    |
|                                    | GT4, F3-F4                                 | 1 vs 3: 8 102<br>1 vs 7: 2 719<br>2 vs 3: 11 940<br>2 vs 7: 3 101   | 1 vs 3: 2 714<br>1 vs 7: 2 729<br>2 vs 3: 3 175<br>2 vs 7: 3 101 |                                 |                              |                            |  |      |                   |

| Autor, rok                           | Populacja                                   | Interwencje  | Sposób modelowania, typ analizy | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy | Wyniki   | Stopa dyskontowa |
|--------------------------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--|------------------|
|                                      |   |  |                                 |                                 |                              | 1 vs 3:<br>13 925    1 vs 3: 11 639<br>1 vs 7:    1 vs 7: 10 069<br>10 069    2 vs 3: 2 709<br>2 vs 3: 4 594    2 vs 7: 2 544<br>2 vs 7: 2 544   |                  |
|                                      |   |  |                                 |                                 |                              | QALY (różnica)<br>Populacja    Nieleczeni wcześniej    Wcześniej leczeni   |                  |
| <b>SMC, Symperewir 2014 [142]</b>    | Przewlekłe WZW C, dorośli, GT1 lub GT4      | 1. SMV+RBV+IFN<br>2. RBV + IFN<br>3. TVR<br>4. BOC<br>5. SMV + SOF | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, b.d.                 | Szkocja, b.d.                | GT1    1 vs 2: 0,875    1 vs 2: 1,261<br>1 vs 3: 0,121    1 vs 3: 0,076<br>1 vs 4: 0,192    1 vs 4: 0,237<br>GT4    1 vs 2: 0,773    1 vs 2: 1,255<br>GT1, nietolerujący / przeciwwskazania do IFN (F3-F4)    5 vs 1: 1,084    5 vs 1: 2,319<br>5 vs 2: 2,273    5 vs 2: 3,351<br>5 vs 3: 1,329    5 vs 3: 2,499<br>5 vs 4: 2,019    5 vs 4: 2,093 | b.d.             |
|                                      |   |  |                                 |                                 |                              | QALY (różnica, 1 vs 2)<br>Razem    Po nawrocie    Wcześniej częściowa odpowiedź    Wcześniej brak odpowiedzi   |                  |
| <b>SMC, Telaprevir 2011 [143]</b>    | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej leczeni    | 1. TVR<br>2. RBV + IFN   | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, b.d.                 | Szkocja, b.d.                | 1,11    1,41    1,05    0,57   | b.d.             |
| <b>SMC, Telaprevir 2011 II [144]</b> | Przewlekłe WZW C, GT1, wcześniej nieleczeni | 1. TVR<br>2. RBV + IFN   | Model Markowa, CUA              | Dożywotni, b.d.                 | Szkocja, b.d.                | QALY (różnica, 1 vs 2): 0,81   | b.d.             |

a) w publikacji przedstawiono wyniki dla większej liczby podgrup pacjentów. W tabeli przedstawiono wyniki dla możliwie szerokiej populacji uwzględnionej w analizie lub zakres wyników z uwzględnieniem wszystkich grup. W analizach Chen 2013 oraz Chen 2011 dostępne także wyniki w przypadku przyjęcia innych wartości SVR dla interwencji  
 b) w zależności od komparatora;  
 c) w zależności od schematu leczenia;  
 SMV – symeprewir, LED – ledipaswir, SOF – sofosbuwir; DAC – daklataswir; TVR (BOC) – terapia 3-lekowa wg schematu TVR (BOC) + RBV + IFN