

ANALIZA EKONOMICZNA

SOFOSBUWIR (SOVALDI®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0

DOKUMENT POUFNY



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

W dniu 2 czerwca 2015 roku dokonano aktualizacji analizy, zgodnie z uwagami przesłanymi przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w piśmie z dnia 22 maja 2015 roku, znak: AOTMiT-OT-4351-20/TI/2015.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 18 marca 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	15
1.1. Cel	15
1.2. Problem zdrowotny	16
1.3. Interwencja oceniana	18
1.4. Komparatory	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	23
2. METODYKA	26
2.1. Technika analityczna	26
2.2. Struktura modelu	27
2.3. Populacja docelowa	29
2.4. Porównywane interwencje	30
2.5. Perspektywa analizy	30
2.6. Horyzont czasowy analizy	31
2.7. Efekty zdrowotne	31
2.8. Koszty	32
2.9. Dyskontowanie	33
2.10. Korekta połowy cyklu	34
2.11. Próg opłacalności	34
2.12. Analiza wrażliwości	35
3. DANE ŹRÓDŁOWE	37
3.1. Charakterystyka populacji	37
3.2. Efektywność interwencji	46
3.3. Progresja choroby	49
3.4. Przerywanie terapii	56
3.5. Działania niepożądane	57
3.6. Śmiertelność	58

3.7. Użyteczności stanów zdrowia	63
3.8. Koszty.....	70
4. WYNIKI	79
■ ■■■■■.....	80
■ ■■■■■.....	87
■ ■■■■■.....	95
■ ■■■■■.....	103
5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	105
■ ■■■■■.....	105
■ ■■■■■.....	106
■ ■■■■■.....	107
■ ■■■■■.....	109
5.5. Wyniki w postaci graficznej	111
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	134
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	134
6.2. Wyniki.....	136
6.3. Podsumowanie.....	176
7. WALIDACJA.....	179
8. PODSUMOWANIE	183
9. WNIOSKI	186
10. OGRANICZENIA.....	187
11. Dyskusja	190
12. Bibliografia	193
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	199
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	205
15. ANEKS.....	208
15.1. Koszty rybawiryny	208
15.2. Wyniki w zakresie współczynników kosztów-użyteczności.....	209
15.3. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ■■■■■ ■■■■■.....	212
15.4. Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości	247
15.5. Strategie wyszukiwania.....	248

15.6. Parametry PSA	255
15.7. Odnalezione analizy ekonomiczne	258

INDEKS SKRÓTÓW

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

LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.c.	powierzchnia ciała
PegIFNα	Interferon pegylowany α (<i>Peginterferon α</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PR24, PR48	24 lub 48 tygodniowy schemat leczenia peginterferonem α i rybawiryną
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RBV	Rybawiryna
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SBV	Sofosbuwir
SPR12	12 tygodniowy schemat leczenia sofosbuwirem, peginterferonem α i rybawiryną
SR12, SR24	12 lub 24 tygodniowy schemat leczenia sofosbuwirem i rybawiryną
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TVR	Telaprewir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW C	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sofosbuviru (SBV, Sovaldi®) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) lub interferonem pegylowanym α i RBV (PegIFN α + RBV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Opłacalność została oceniona względem aktualnej praktyki klinicznej, która - w zależności od podgrupy pacjentów – obejmuje: terapię dwulekową PegIFN α + RBV lub terapię objawową.

■ Metodyka

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

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

■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Grupa 1												
Grupa 2												
Grupa 3												
Grupa 4												

...												
...												
...												
...												

■ **Wnioski**

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sofosbuwiru (SBV) stosowanego w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) lub interferonem pegylowanym α i RBV (PegIFN α + RBV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Opłacalność została oceniona względem aktualnej praktyki klinicznej, która - w zależności od podgrupy pacjentów – obejmuje: terapię dwulekową PegIFN α + RBV lub terapię objawową.

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

Populacja

[Redacted text]

Interwencja

[Redacted text]

Komparatory

W zależności od genotypu wirusa oraz wcześniejszego leczenia:

- terapia dwulekowa PegIFN α + RBV stosowana przez 24 lub 48 tygodni (PR24 lub PR48),
- terapia objawowa.

Punkty końcowe

- odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),

- cena progowa (cena zbytu netto).

1.2. Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 podstawowych genotypów HCV, różniących się sekwencją RNA nawet w 35%. Wśród genotypów wyróżniono również podtypy (różnice genetyczne wynoszą do 25%) oraz izobaty (różnice sekwencyjne 10–15%). Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych (Tabela 1). Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej zaprezentowano w rozdziale 3.1.4. [2]

Tabela 1.
Rozpowszechnienie HCV na świecie według genotypów

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

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

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

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

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

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [2]

Mechanizm działania: Sofosbuwir jest inhibitorem wirusowej RNA-zależnej polimerazy RNA (NS5B) i podawany jest w formie proleku, który ulega przekształceniu wewnątrz komórki gospodarza w farmakologicznie aktywny analog trifosforanu urydyny (GS-461203) Włączenie GS-461203 w wirusowe RNA w procesie replikacji skutkuje zahamowaniem elongacji łańcucha wirusowego RNA, co wywołuje równoczesne zahamowanie namnażania wirusa w komórkach wątroby, jednocześnie nie wpływając na aktywność polimeraz gospodarza. [2]

Wskazania do stosowania: Preparat Sovaldi® wskazany jest do stosowania u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w skojarzeniu z innymi produktami medycznymi. [2]

Dawkowanie i długość trwania terapii: Rekomendowana dawka leku to 400 mg/dobę, przyjmowana doustnie jeden raz dziennie z posiłkiem. Nie zaleca się redukcji dawki w trakcie trwania terapii. Schemat oraz czas trwania terapii uzależniony jest od genotypu wirusa (Tabela 2). [2]

Tabela 2.
Schemat dawkowania sofosbuwiru

Populacja pacjentów z WZW C ^a	Schemat leczenia	Czas trwania terapii [tyg.]	Oznaczenie
GT1, 4-6	SBV + PegIFN α + RBV ^b	12 ^d	SPR12
	SBV + RBV ^c	24	SR24
GT2	SBV + RBV	12 ^d	SR12
GT3	SBV + PegIFN α + RBV	12 ^d	SPR12
	SBV + RBV	24	SR24
Oczekujący na przeszczep wątroby	SBV + RBV	do momentu transplantacji	–

a) włącznie z populacją z koinfekcją HIV/HCV

b) brak danych potwierdzających skuteczność terapii u pacjentów z genotypem 1 u pacjentów wcześniej leczonych

c) pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia PEG-IFN- α

d) można rozważyć wydłużenie terapii do 24 tygodni u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację sofosbuwiru w leczeniu przewlekłego WZW C pod nazwą handlową Sovaldi (w dniu 16 stycznia 2014 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. [2]

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

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

1.4. Komparatory

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii jedyną opcją w zdefiniowanej populacji chorych pozostaje leczenie objawowe, gdyż ponowne zastosowanie terapii opartej na PegIFN α nie jest zalecane. [2] Program lekowy dopuszcza również w ramach terapii standardowej wykorzystanie interferonów innych niż pegylowane, stosowane są one jednak przy przeciwwskazaniach do stosowania PegIFN α , a także wtedy, gdy terapia interferonami pegylowanymi nie przyniosła oczekiwanych efektów. W praktyce w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN inne niż pegylowane, a zatem interwencje te nie stanowią typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. [2]

Szczególną populację chorych stanowią pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowaniu interferonów lub wystąpiły objawy nietolerancji wykluczające możliwość dalszego podawania tych leków. We wskazanej grupie pacjentów nie jest obecnie dostępna żadna skuteczna metoda leczenia WZW C. [2]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.4.1. Interferony pegylowane

Pegylowany interferon α 2a (Pegasys®)

Mechanizm działania: Pegylowany interferon α 2a (PegIFN α 2a) to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a, który stanowi cytokinę produkowaną głównie przez leukocyty, fibroblasty, limfocyty T pod wpływem stymulacji antygenem (np. wirusowym).

[66] Pegasys poprzez aktywację kinazy białkowej C wykazuje działanie immunomodulujące, przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. [2]

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

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

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

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

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

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

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

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

Wskazania do stosowania: Preparat został zarejestrowany do leczenia dorosłych z przewlekłym WZW C:

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

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

Dawkowanie i długość trwania terapii: W terapii skojarzonej z RBV u dorosłych preparat podawany jest podskórnie w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. na tydzień przez okres od 12 do 48 tygodni w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. W monoterapii u dorosłych zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. na tydzień podawana przez okres od 12 do 52 tygodni w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, tj. genotyp, wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 3). W leczeniu WZW C u dzieci lek jest podawany podskórnie w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ p.c. na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12 do 52 tygodni w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne są w ChPL [3–6].

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

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała [kg]	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μg]	Dawka dobową RBV [mg]	Masa ciała [kg]	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μg] (dla 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b [μg] (dla 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
<40	50		30-35	15	32
40-50	64	800	36-45	20	40
51-64	80		46-56	25	50
65-75	100	1000	57-72	30	64
76-80	120		73-88	40	80
81-85	120	1200	89-106	50	100
86-105	150		107-120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	-	-

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

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

Status refundacyjny: PegIFN α 2b (preparat PegIntron) jest aktualnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited.

Szczegółowy opis PegIFN α przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.4.2. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04, leki działające bezpośrednio na wirusy: nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [2]

Mechanizm działania: Rybawiryna (RBV) to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania RBV w skojarzeniu z interferonami na HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację HCV czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [2]

Wskazania do stosowania: Preparaty RBV stosuje się w leczeniu przewlekłego WZW C wyłącznie jako element terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej. Preparaty: Rebetol®, Ribavirin Teva®, Teva Pharma B.V.®, Ribavirin Mylan® zostały zarejestrowane do stosowania w skojarzeniu z PegIFN α 2b lub IFN α 2b u dorosłych i dzieci w wieku 3 lat lub powyżej. Dodatkowo preparat Rebetol zalecany jest jako element terapii trójlekowej w skojarzeniu z BOC i pegIFN α 2b u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 z wyrównaną czynnością wątroby. Brakuje danych odnośnie do bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wyżej wymienionych produktów z innymi formami interferonów. [2]

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

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

Status rejestracyjny: 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b pod nazwą handlową Rebetol na terenie Unii Europejskiej. 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do

obrotu otrzymywały preparaty generyczne RBV, tj.: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin Mylan. W dniach 13 grudnia 2005 roku i 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a otrzymał preparat Copegus odpowiednio w dawce 200 mg i 400 mg RBV. [2]

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

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

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodyka analizy ekonomicznej została ustalona na podstawie wyników analizy problemu decyzyjnego [7] oraz analizy efektywności klinicznej [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa SBV oraz alternatywnych terapii.

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

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

Przytoczone wnioski potwierdzają wyniki dwóch przeglądów systematycznych Morgan 2013 [8] i Singal 2010 [9], w których analizowano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem wystąpienia

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

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano jedno badanie randomizowane, w którym dokonano porównania skuteczności schematu zawierającego SBV z terapią dwulekową PegIFN + RBV w populacji pacjentów [REDACTED] wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu z SBV w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano SVR po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie zarejestrowanych schematów SBV ze schematami terapeutycznymi zawierającymi PegIFN α + RBV lub PLC w pozostałych subpopulacjach pacjentów wyróżnionych w analizie (ze względu na wcześniejsze leczenie, możliwość zastosowania IFN oraz genotyp HCV) [REDACTED]. W związku z tym w analizie efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą jakościową) SBV względem komparatorów w tych subpopulacjach w oparciu o wyniki 9 prób klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), w przypadku badań oceniających skuteczność leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *Direct Acting Antivirals*, DAA), do których należy sofosbuwir, stosowanych w schematach bez IFN nie jest wymagane przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych z aktywnym ramieniem kontrolnym uwzględniającym stosowanie IFN. W przypadku porównania z placebo, celem badania jest ocena bezpieczeństwa, a nie odpowiedzi wirusologicznej, gdyż jej uzyskanie u pacjentów z WZW C przy braku aktywnego leczenia jest bliskie 0. [10, 11]

Wyniki zgromadzonych badań klinicznych wskazują, że SBV stosowany w schematach określonych zapisami proponowanego programu lekowego pozwala na uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych [REDACTED]. Badania przeprowadzone w ocenianej populacji wskazują również, że SBV stosowany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi pozwala na uzyskanie SVR u większości chorych, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem interferonów nie przyniosła oczekiwanych rezultatów.

Wyniki badań klinicznych, w tym badań randomizowanych, wskazują również na wysoką skuteczność SBV stosowanego w schematach dwulekowych w skojarzeniu z RBV, pozwalając na całkowitą eliminację PegIFN α z leczenia WZW C. Dzięki temu SBV stanowi pierwszą skuteczną opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do leczenia interferonami, co potwierdzono w badaniu randomizowanym z grupą kontrolną otrzymującą placebo [REDACTED].

Biorąc pod uwagę istnienie różnic istotnych statystycznie w zakresie SVR, jako metodę oceny opłacalności schematów zawierających SBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C przyjęto analizę kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zgodna z wytycznymi przeprowadzania ocen technologii medycznych. Zgodnie z treścią wytycznych, analizę kosztów-użyteczności przeprowadza się między innymi w przypadku, w którym porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie. [12]

Analizę opłacalności przeprowadzono dostosowując do warunków polskich model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego. Struktura i założenia wykorzystanego modelu są podobne do innych modeli wykorzystywanych w ocenie opłacalności leczenia przeciwwirusowego (por. rozdz. 15.6). Głównym parametrem klinicznym wpływającym na uzyskiwane wyniki modelowania jest odsetek pacjentów uzyskujących SVR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [12] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [14], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy

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

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

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

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

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

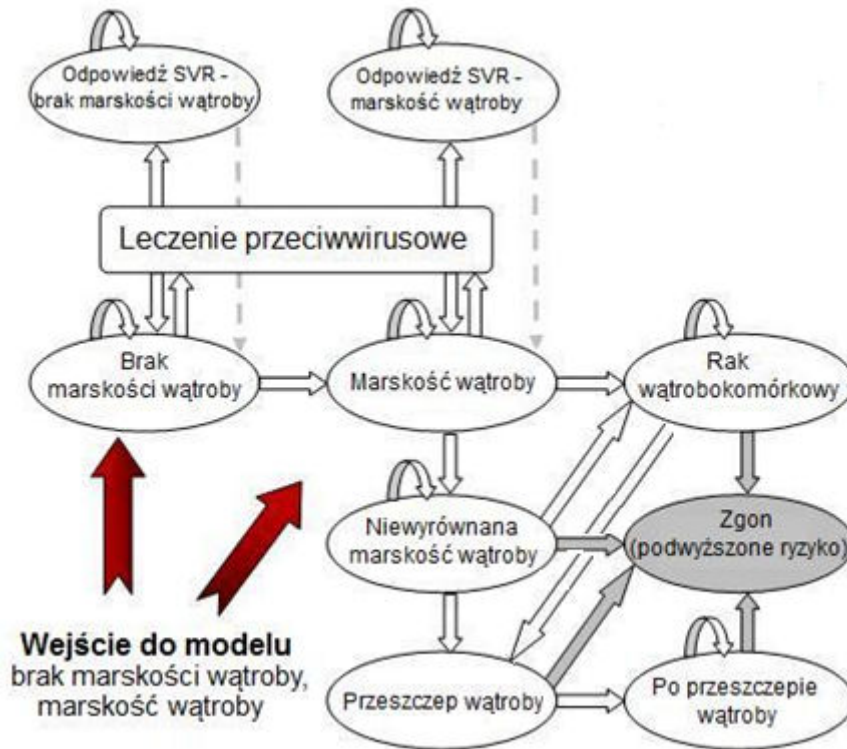
Wyniki analizy opracowane w oparciu o współczynnik CUR zostały przedstawione w aneksie.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane z interwencjami stosowanymi w terapii przewlekłego WZW C w dożywotnym horyzoncie czasowym. Model stworzony został z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę OPTUMInsight [1]. Struktura modelu została zaprojektowana w oparciu o założenia najpowszechniej wykorzystywanego modelu WZW C opublikowanego w pracy Bennett 1997 [15]. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację parametrów modelu w zakresie danych o efektywności porównywanych interwencji, danych kosztowych, użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia, charakterystyk populacji pacjentów z WZW C w Polsce, a także polskiej praktyki klinicznej i wnioskowanego zakresu refundacji SBV. W pliku obliczeniowym wprowadzono niezbędne modyfikacje, nieingerujące w podstawowe obliczenia modelu, które są wymagane w przypadku analiz ekonomicznych składanych w ramach wniosku refundacyjnego w Polsce (takie jak wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie).

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

Rysunek 1.
Struktura modelu



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

Modelowanie obejmuje dwa zasadnicze etapy: leczenie przeciwwirusowe (etap I) oraz przebieg choroby po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego (etap II). Po zakończeniu terapii przeciwwirusowej pacjenci, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (mierzoną - w zależności od schematu - po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia), przechodzą do stanów „Odpowiedź SVR – brak marskości wątroby” lub „Odpowiedź SVR – marskość wątroby” zależnie od stopnia zwłóknienia wątroby. Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów skutecznie leczonych jest znikome, wobec czego w podstawowej analizie założono, że pacjenci uzyskujący SVR nie doświadczą nawrotu choroby. Wpływ tego założenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Pacjenci, u których nie uzyskano SVR, przenoszeni są do odpowiednich stanów bez SVR: „Brak marskości wątroby” lub „Marskość wątroby” w zależności od stopnia zwłóknienia wątroby. W kolejnych cyklach modelu mogą u nich wystąpić inne powikłania wątrobowe, m.in. niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*), rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), przeszczep wątroby (LT, *liver transplant*), zgodnie ze schematem przejść zaprezentowanym na Rysunek 1. Pacjenci po przeszczepie wątroby mają dość wysokie ryzyko nawrotu zakażenia [16],

jednak odsetek pacjentów, u których wykonany zostanie przeszczep, jest w modelu niski. W związku z tym dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że pacjenci po przeszczepie nie będą powtórnie rozpoczynali terapii przeciwwirusowej.

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

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

2.3. Populacja docelowa

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

2.4. Porównywane interwencje

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz obowiązującego programu leczenia przewlekłego WZW C, dobór schematu stosowania SBV, jak również jego komparatorów jest uzależniony od rozważanej podgrupy pacjentów wyróżnionej ze względu na wcześniejsze leczenie, możliwość zastosowania terapii IFN oraz genotyp HCV. [2] Zestawienie ocenianych schematów SBV oraz odpowiadających im komparatorów dla poszczególnych podgrup pacjentów uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

		SBV	IFN
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Leczenie przeciwwirusowe finansowane jest w całości ze środków płatnika publicznego, jednak koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C i działań niepożądanych zastosowanych leczenia obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

2.7. Efekty zdrowotne

Podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

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

Skuteczność terapii przeciwwirusowej została określona w analizie za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C, oceny SVR (wykonywanej poprzez oznaczenie PCR HCV metodą ilościową lub jakościową) należy dokonać po 24 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego. Jednocześnie dane dotyczące tego punktu końcowego dla terapii z SBV raportowane w badaniach klinicznych zgromadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej dostępne były niemal wyłącznie po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z zapisami ChPL Sovaldi [18], zgodność między SVR12 i SVR24 po leczeniu SBV wykazuje dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 99%. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR24), a tam gdzie dane takie nie były dostępne - po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, uwzględnione wartości zastosowano do 24. tygodnia po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. Przyjęte w obliczeniach utożsamienie SVR12 i SVR24 dla ocenianej interwencji nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami, u których uzyskano SVR, wyznaczono na podstawie badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Wyniki w zakresie SVR, określające skuteczność terapii przeciwwirusowej, są głównym czynnikiem determinującym różnice w pozostałych efektach zdrowotnych: LY oraz QALY.

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

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

Wyniki modelu obejmują także:

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

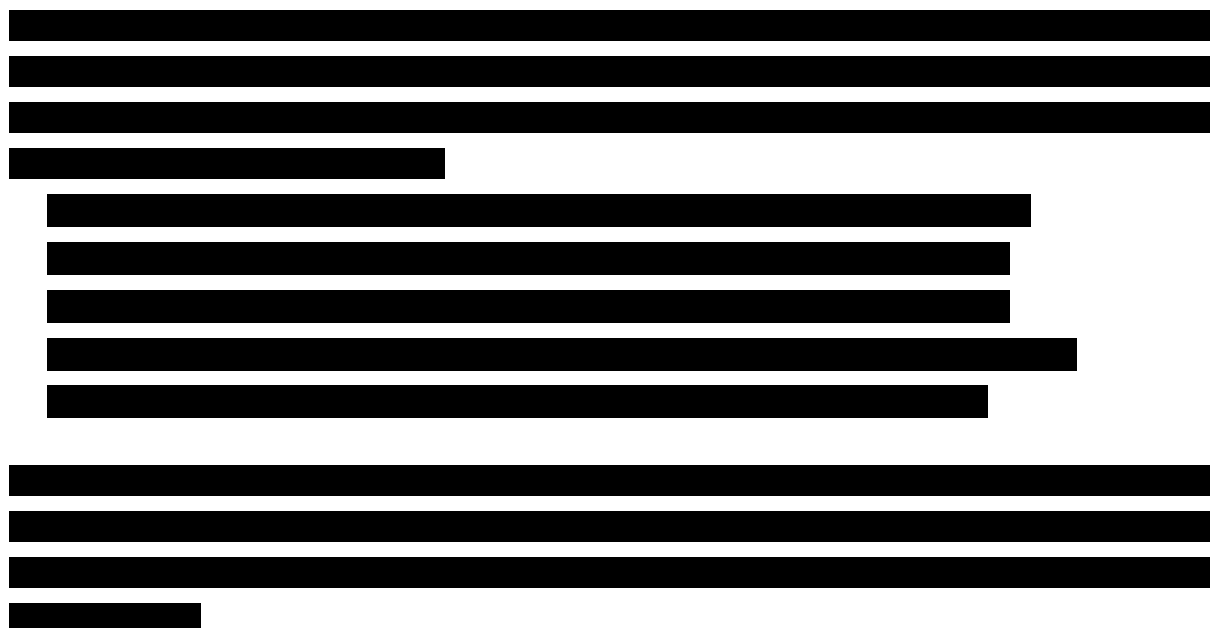
2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty leków, monitorowania i diagnostyki terapii przeciwwirusowej stanowią bezpośrednie koszty medyczne i zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków aktualnie refundowanych w analizie podstawowej ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku [19]. W analizie wrażliwości (scenariusz 7) uwzględniono koszty tych leków zgodne z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.





Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFN α pokrywali producenci interferonów [21]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po zmianach zasad refundacji – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [22] (por. 15.1). Wobec tego w analizie podstawowej przyjęto, że koszty RBV w schematach, w których jest ona stosowana wraz z PegIFN α , są uwzględnione w kosztach interferonów. W schematach obejmujących SBV + RBV bez jednoczesnego stosowania PegIFN α naliczono koszt RBV zgodnie z jego wyceną podaną w wykazie leków refundowanych. W analizie wrażliwości (scenariusz 8) w obliczeniach uwzględniono pełny koszt RBV niezależnie od zastosowanego schematu.

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

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby i zostały ustalone na podstawie publikacji Kaczor 2012 (por. rozdz. 3.8.4).

2.9. Dyskontowanie

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

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

Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [12, 13].

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

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

2.10. Korekta połowy cyklu

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

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

2.11. Próg opłacalności

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. [23]

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

2.12. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

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

- dla prawdopodobieństw przejść, odsetków pacjentów uzyskujących SVR i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych oraz spadków/wzrostów użyteczności przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności (przy losowaniu spadków użyteczności brana pod uwagę jest wartość bezwzględna parametru; dla przyjętych parametrów rozkładu dla spadków/wzrostów użyteczności ich wartości nie wykraczają poza zakres [0; 100%]), rozkład jest ponadto skośny,

co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty. [24]


Zestawienie wszystkich parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA przedstawiono w Tabeli 181.

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:

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

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

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono następujące charakterystyki pacjentów:

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

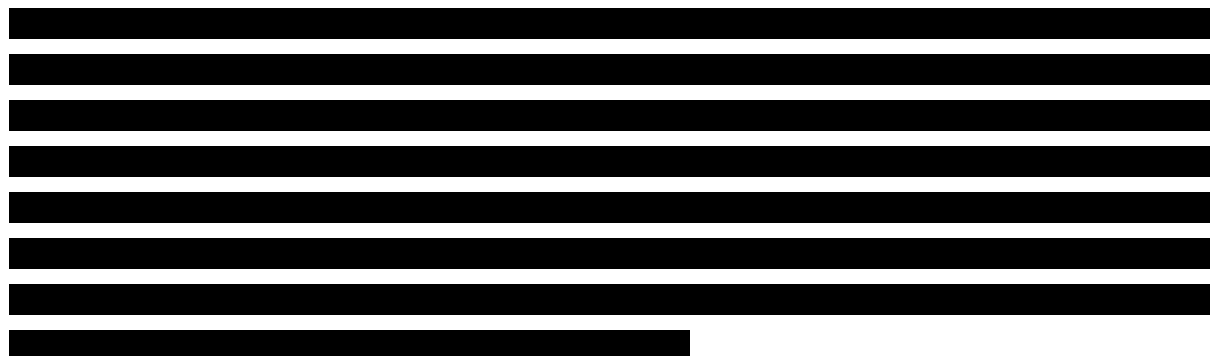
Struktura wiekowa uwzględniona w obliczeniach analizy ma wpływ jedynie na prawdopodobieństwo zgonu z ogólnych przyczyn (*all-cause mortality*). Masa ciała wpływa na koszty leczenia, gdyż dawkowanie PegIFN α 2b i RBV wyrażone jest w jednostkach na kg masy ciała. Struktura zwłóknienia wpływa na częstość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

Rozważane w analizie subpopulacje pacjentów (patrz 2.3) wyróżnione ze względu na genotyp HCV oraz etap leczenia przeciwwirusowego (pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu terapii IFN i pacjenci, u których nie może być zastosowana terapia IFN) wpływają na wybór schematu terapeutycznego i skuteczność zastosowanego leczenia przeciwwirusowego.

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie badań klinicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce zidentyfikowanych w ramach przeszukania bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL), obowiązującego i proponowanego programu lekowego leczenia WZW C [25] oraz strony internetowej AOTMiT [26]. Szczegółowy opis strategii przeszukania przeprowadzonego w bazie GBL przedstawiono w aneksie (rozdział 15.5.1). Na stronach AOTMiT zidentyfikowano trzy wnioski refundacyjne dotyczące leczenia w zdefiniowanej populacji chorych - jeden dla boceprewiru (Victrelis®) i dwa dla telaprewiru (produkt Incivo®). W trakcie analizy przedłożonych w agencji dokumentów odnaleziono publikację Kaczor 2012 [27] stanowiącą jedno z głównych źródeł danych wykorzystanych w analizach dla telaprewiru. Raportowane w niej dane dotyczą 813 dorosłych z przewlekłym WZW C zarażonych wirusem HCV o genotypie 1, których leczono w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech spośród 65 ośrodków objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) w Polsce.

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

3.1.1. Wiek



Dane dotyczące wieku pacjentów poddanych terapii przeciwwirusowej w Polsce zidentyfikowano w 9 pracach odnalezionych w ramach przeszukania GBL (Tabela 5). Średni wiek pacjentów z WZW C w Polsce oszacowany na podstawie danych z przytoczonych badań wynosi 42 lata.

Tabela 5.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce

Badanie	Liczebność	Wiek [lata]
Adamek 2007 [29]	210	43
Berak 2007 [30] (TN)	237	42
Doszyń 2013 [31]	72	39
Horban 2006 [32]	94	43
Juszczak 2004 [33] (79% pacjentów TN)	150	39
Juszczak 2005 [34] (73% pacjentów TN)	466	40
Kołąkowska 2008 [35] (TN)	67	40
Mach 2011 [36]	260	44
Ząbek 2013 [37] (TN)	91	48
Średnia		42



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

Dane dotyczące wieku chorych z WZW C w Polsce raportowane w publikacji Kaczor 2012 przedstawiono z podziałem na etap leczenia przeciwwirusowego (dotychczas nieleczeni i po

niepowodzeniu wcześniejszego leczenia). Raportowany w badaniu średni wiek dla pacjentów dotychczas nieleczonych wynosi 46 lat, zaś dla pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego jest równy 51 lat. Podane wartości odbiegają od danych z badań przeprowadzonych w populacji pacjentów leczonych przeciwwirusowo w Polsce (patrz Tabela 5). Wydaje się, że zaobserwowane rozbieżności mogą wynikać z różnic w kryteriach włączenia do programu lekowego i zapisach protokołów uwzględnionych badań klinicznych (do wybranych badań nie włączano m.in. pacjentów z marskością wątroby). Ponadto w przeważającej większości pacjenci w przytoczonych badaniach nie byli leczeni przeciwwirusowo przed włączeniem do badania. Czynniki te mogły wpłynąć na zaniżenie wieku pacjentów w badaniach, nie sposób jednak precyzyjnie określić przyczyn zaobserwowanych rozbieżności.

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

Uwzględnione w obliczeniach wartości średniego wieku pacjentów z populacji docelowej porównano z charakterystykami pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Średnia wieku pacjentów z wszystkich badań wynosi 51 lat, a zakres średnich z poszczególnych badań wynosi od 40 do 56 lat (Tabela 6). Wartości te są zbliżone z założeniami analizy podstawowej niniejszego opracowania.

Tabela 6.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności SBV

Badanie	Liczebność	Wiek [lata]
Chulanov 2014	127	40 ^a
Esmat 2014	103	47
FISSION	499	48
FUSION	201	54
Honer 2014	207	54
NEUTRINO	327	52
POSITRON	278	52
VALENCE	419	50 ^a
ATOMIC	332	50
ELECTRON	100	49 ^a
LONESTAR2	47	56

Badanie	Liczebność	Wiek [lata]
PROTON	98	50 ^a
QUANTUM	50	51
Ruane 2013	60	54
Średnia	219	51

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

3.1.2. Masa ciała

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

Masę ciała pacjentów z przewlekłym WZW C zaprezentowano w 5 pracach zidentyfikowanych w ramach przeszukania GBL (Tabela 7). Średnia masa ciała pacjentów z WZW C w Polsce określona na podstawie odnalezionych badań wynosi 75 kg.

Tabela 7.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej

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

a) wartość wyznaczona na podstawie SE raportowanego w analizowanej pracy

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

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

W badaniach klinicznych oceniających SBV nie podano masy ciała, a jedynie wskaźnik BMI. Na podstawie raportowanych w badaniach średnich wartości BMI dla ocenianej populacji oszacowano średnią masę ciała pacjentów przy założeniu, że przeciętny wzrost wynosi 1,7 m (Tabela 8). Przy takim założeniu średnia masa ciała pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych wynosiłaby 80 kg, o 4 kg więcej niż średnia oszacowana na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012. Należy jednak zwrócić uwagę, że prawie wszystkie badania dla SBV przeprowadzone były w USA. Jedynie

trzy próby kliniczne nie uwzględniały pacjentów amerykańskich: Chulanov 2014 (badanie rosyjskie), VALENCE (europejskie badanie wieloośrodkowe) oraz ELECTRON (badanie nowozelandzkie). BMI raportowane w tych badaniach są niższe niż w pozostałych pracach (25-27 kg w porównaniu z 28-31 kg w badaniach uwzględniających pacjentów z ośrodków zlokalizowanych w USA).

Tabela 8.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w badaniach dla SBV

Badanie	Liczebność	BMI [kg/m ²]	Masa ciała ^b [kg]
ATOMIC	332	28	81
Chulanov 2014	127	27	77
ELECTRON	100	26	75
FISSION	499	28	81
FUSION	201	28	81
LONESTAR2	47	31	90
NEUTRINO	327	29	84
POSITRON	278	28	81
PROTON	98	28	81
Ruane 2013	60	29	84
QUANTUM	50	28	81
VALENCE	419	25	72
Średnia		28	80

a) wartość oszacowana na podstawie danych dostępnych w badaniu (podano jedynie średnie BMI dla każdego z ocenianych schematów leczenia);

b) obliczono na podstawie BMI przy założeniu wzrostu 1,7 m

3.1.3. Zwłóknienie wątroby

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

Rozkład stopni zwłóknienia wątroby w ocenianej populacji chorych w publikacji Kaczor 2012 [27] raportowano z podziałem na pacjentów dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. Przyjęte rozróżnienie wydaje się być zasadne, gdyż u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej należy spodziewać się bardziej zaawansowanego zwłóknienia wątroby niż u pacjentów dotychczas nieleczonych. Dane raportowane w pracy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w publikacji Kaczor 2012

Badanie	Populacja	N	Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera)				
			F0	F1	F2	F3	F4
Kaczor 2012 ^a	Pacjenci wcześniej nieleczeni	489	4%	31%	34%	18%	14%
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Pacjenci wcześniej nieleczeni	205	5%	26%	31%	22%	15%
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 7 badaniach odnalezionych w bazie GBL (Adamek 2007 [29], Berak 2007 [30], Doszyń 2013 [31], Horban 2006 [32], Juszczak 2004 [33], Juszczak 2005 [34], Kołakowska 2008 [35]) oceny stopnia zwłóknienia wątroby dokonano wykorzystując skalę Scheuera, w pracy Mach 2011 [36] zastosowano metodę Batts-Ludwig, zaś w pracy Ząbek 2013 [37] nie podano informacji o metodzie i wynikach oceny stopnia zwłóknienia wątroby. [REDACTED]

Tabela 10.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Populacja	N	Stopień zwłóknienia wątroby (wg skali Scheuera)			
			F1	F2	F3	F4
Juszczak 2004 ^a	79% TN	97	46%	39%	13%	1%
Juszczak 2005 ^b	73% TN	386	34%	41%	18%	7%
Kołakowska 2008 ^c	100% TN	60	31%	40%	19%	10%
Średnia			36%	41%	17%	6%
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odsetki dotyczą zwłóknienia wątroby w stopniu 1–4 (nie uwzględniono pacjentów bez zwłóknienia wątroby, tj. stopnia 0)

a) wyniki biopsji dostępne były dla 97/150 pacjentów, u 13 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0;
b) wyniki biopsji dostępne były dla 386/466 pacjentów, u 5% pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0;
c) wyniki biopsji dostępne były dla 60/67 pacjentów, u 8 pacjentów stopień zwłóknienia określono jako 0

[REDACTED]

W wybranych badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii przeciwwirusowych raportowano stopień zwłóknienia wątroby mierzony w skali METAVIR. Ze względu na bardzo zbliżone definicje poszczególnych stopni zwłóknienia wątroby w skali METAVIR i w skali Scheuera [7], utożsamienie tych dwóch skal nie powoduje znaczących błędów we wnioskowaniu i było dokonywane w publikowanych pracach, np. Thein 2008 [38].

Spośród 12 badań klinicznych oceniających SBV w 8 raportowano odsetek pacjentów z marskością wątroby (Tabela 11). Wartość odsetka waha się od 17% do 55% (Tabela 11).

Średnia wartość odsetka pacjentów z marskością wątroby w badaniach dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce (wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań) wynosi 6%, przy czym większość pacjentów w tych badaniach (ok. 80%) nie było wcześniej leczonych. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na pacjentach wcześniej nieleczonych odsetek ten jest dwukrotnie wyższy (FISSION, NEUTRINO, QUANTUM – średnio 12%). Różnicę tę może częściowo tłumaczyć wyższy wiek pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z wiekiem z badań przeprowadzonych w populacji polskiej. Jednocześnie wartość z badań klinicznych jest zbliżona z wartością podaną dla pacjentów dotychczas nieleczonych w publikacji Kaczor 2012 (14%).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z marskością wątroby w badaniach polskich oraz w badaniach oceniających skuteczność SBV

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z marskością wątroby
Badania polskie			
Juszczak 2004	79% TN	67	1%
Juszczak 2005	73% TN	466	7%
Kołąkowska 2008	100% TN	150	8%
Średnia			6%
Badania uwzględnione w analizie klinicznej			
Chulanov 2014	100% TN	127	17%
Esmat 2014	48% TN	103	17%
FISSION	100% TN	47	20%
FUSION	0% TN	201	34%
Honer 2014	41% TN	207	48%
NEUTRINO	100% TN	278	17%
POSITRON	bd	60	34%

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z marskością wątroby
VALENCE	42% TN	419	21%
LONESTAR2	0% TN	499	55%
QUANTUM	100% TN	327	6%
Ruane 2013	47% TN	60	23%

3.1.4. Genotypy HCV

Struktura genotypów HCV jest zależna od regionu geograficznego świata [39]. W związku z tym rozkład genotypów HCV w analizie ekonomicznej wyznaczony został na podstawie badań przeprowadzonych w populacji polskiej, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszkowania GBL. Strukturę genotypów w odnalezionych badaniach zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Struktura genotypów HCV w badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej

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

- a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami;
 b) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 2 i 3;
 c) przeskalowane, gdyż u części pacjentów raportowano mieszany genotyp;
 d) odsetek pacjentów z genotypem innym niż 1.

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

o genotypie 3 powoduje stopniowe zmniejszanie się tej grupy chorych, a ostatecznie może doprowadzić do całkowitego wyeliminowania tych zakażeń.

W związku z powyższym w kontekście niniejszej analizy należy przyjąć, że aktualna struktura genotypów HCV w Polsce odpowiada danym raportowanym w publikacji Panasiuk 2012 dla okresu 2011-2012. Wśród wszystkich zakażonych HCV genotyp 1 występuje u 87%, genotyp 3 u 9%, a genotyp 4 u 5% chorych (Tabela 13). Według cytowanej publikacji w Polsce odnotowano pojedyncze przypadki zakażeń HCV o genotypie 2 (0,1%) i genotypie 6 (0,09%), a jednocześnie nie zarejestrowano zachorowania wywołanego genotypem 5 HCV. U 1,6% chorych stwierdzono zakażenie dwoma lub większą liczbą genotypów HCV.

Tabela 13.
Struktura genotypów HCV według Panasiuk 2012

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

a) nie uwzględniono pacjentów z mieszanymi genotypami, dane odpowiednio przeskalowano

3.1.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 14) zestawiono wartości uwzględnione w analizie w zakresie charakterystyk pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 14.
Charakterystyka polskich pacjentów z przewlekłym WZW C

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

3.2. Efektywność interwencji

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

3.2.1. Schematy zawierające sofosbuwir

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted table content]

3.2.2. Terapija dwulekowa (PegIFNα + RBV)

Skuteczność terapii dwulekowej (PegIFNα + RBV), mierzona za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR24, określono na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej dotyczących skuteczności PegIFNα. Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie klinicznej oraz w analizie skuteczności schematów SBV (rozdz. 3.2.1), w obliczeniach dla PegIFNα uwzględniono dane dotyczące SVR24, a w przypadku braku takich danych w badaniu - SVR12.

Średnie parametry skuteczności przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Odsetek pacjentów uzyskujących SVR dla schematów PR – skuteczność przyjęta w analizie

Populacja	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z SVR24	Źródło
[Redacted]	PR24	277 / 333	83%
[Redacted]	PR24	196 / 304	64%
[Redacted]	PR48	216 / 380	57%

Analiza efektywności klinicznej [2]

W ramach aktualizacji analizy konieczne było uwzględnienie danych o efektywnościach dotyczących schematu PR48, w subpopulacji pacjentów ██████████
██████████ Szczegółowe dane znajdują się w aneksie (rozdz. 15.3.1).

3.3. Progresja choroby

Kohorta symulowana w dostosowywanym modelu przemieszcza się między następującymi stanami:

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

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

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

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

W modelu założono, że u pacjentów bez marskości wątroby, u których uzyskano SVR, dochodzi do zahamowania rozwoju włóknienia, czyli że nie nastąpi u nich rozwój marskości wątroby, ani nie wystąpią żadne inne ciężkie powikłania wątrobowe. Założenia te poparte są badaniami klinicznymi, w których obserwowano nie tylko zatrzymanie rozwoju włóknienia wątroby, ale nawet poprawę w tym zakresie u pacjentów z SVR [41, 42]. Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów, u których uzyskano SVR, jest o 60–70% niższe niż u pacjentów bez SVR, a ryzyko rozwoju choroby wątroby lub DC jest niższe o 65–80% [43].

Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów uzyskujących SVR jest niewielkie, wyniki przeglądu systematycznego Ng 2011 wskazują, że wynosi ono średnio mniej niż 1% w okresie kilku lat [43]. Ze względu na znikome ryzyko nawrotu, w analizie podstawowej nie uwzględniono tego zdarzenia. W analizie wrażliwości przyjęto ryzyko nawrotu w rozważanej grupie pacjentów na poziomie 1% rocznie (co odpowiada 3,5% w skali 5 lat), a zatem na poziomie kilkukrotnie wyższym niż raportowane to jest w badaniach.

Dalsza część rozdziału zawiera opis źródeł danych wykorzystanych do oszacowania tempa rozwoju włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań przewlekłego WZW C. Odnalezione badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby są wynikiem przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (por. rozdz. 15.2).

3.3.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

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

W ramach dostosowania modelu poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby i marskości. W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (por. rozdz. 15.2) zidentyfikowano pracę Thein 2008 [38], będącą najnowszym i kompleksowym przeglądem systematycznym badań dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby. Celem pracy była estymacja metodą MMLE (metoda największej wiarygodności z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zwłóknienia wątroby w przebiegu WZW C. Do przeglądu włączono 95 badań opublikowanych w okresie od 1990 do 2007 roku przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów. Zastosowanie metody MMLE umożliwiło oszacowanie prawdopodobieństw zależnych od stanu zdrowia pacjentów. Prawdopodobieństwa progresji oszacowano w przeglądzie dla poszczególnych stanów wg klasyfikacji METAVIR (F0 → F1 → F2 → F3 → F4). Wyznaczone w pracy średnioroczne ryzyko progresji zwłóknienia o jeden stopień wyniosło 8,5–12% (Tabela 18, ze względu na znaczną heterogeniczność badań przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych), co oznacza, że po 20 latach od zachorowania marskość wątroby występuje u około 7–18% pacjentów.

W ramach przeprowadzonych przeszukań, obok pracy Thein 2008, zidentyfikowano dwa inne przeglądy: Freeman 2001 [44] i John-Baptiste 2010 [45] (praca dotyczy rozwoju choroby u pacjentów stosujących narkotyki dożylnie), w których po 20 latach od zachorowania marskość rozwinęła się odpowiednio u 4–22% oraz 15% pacjentów z ocenianych populacji (liczących sobie odpowiednio 18 821 i 6457 osób). Wyniki tych przeglądów nie odbiegają od wyników pracy Thein 2008. W związku z tym w analizie ekonomicznej wykorzystano dane z przeglądu Thein 2008 jako najnowszego opracowania dotyczącego prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby w populacji ogólnej pacjentów z WZW C. Przegląd ten został wykorzystany m.in. w analizie ekonomicznej dla BOC przeprowadzonej na potrzeby wniosku o objęcie refundacją w leczeniu WZW C w Wielkiej Brytanii i został tam uznany jako wiarygodne źródło danych [46]

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

Tabela 18.
Roczne prawdopodobieństwa progresji zwłóknienia wątroby (Thein 2008)

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

Model przyjęty w niniejszej analizie uwzględnia tylko dwa stany – „brak marskości wątroby” (tj. F1-F3) oraz „marskość” (tj. F4). Aby wykorzystać dane z Thein 2008 do modelowania progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), konieczne było zatem oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia marskości wątroby u pacjentów bez marskości. W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „brak marskości wątroby” do „marskość” skonstruowano uproszczony model Markowa z czterema stanami F1, F2, F3, i F4 (odpowiadającymi stanom z pracy Thein 2008) z cyklem rocznym. Prawdopodobieństwa przejścia w tym modelu przyjęto na podstawie wyników pracy Thein 2008 (Tabela 18).

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.3.2. Niewyrównana marskość wątroby

Dane dotyczące progresji choroby z wyrównanej marskości (F4) do niewyrównanej marskości (DC) lub raka wątrobowokomórkowego (HCC) uzyskano w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE). Zastosowana strategia (por. rozdział 15.5.5) zwróciła 140 publikacji. Wśród odnalezionych prac znalazły się dwa przeglądy systematyczne: Ng 2011 [43], w którym porównywano ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych u pacjentów z i bez SVR (por. wstęp do niniejszego rozdziału) oraz Alazawi 2010 [47], w którym analizowano historię naturalną WZW C w populacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Ponieważ tylko w Alazawi 2010 celem pracy była ocena naturalnego przebiegu choroby wątroby wywołanej zakażeniem HCV, prawdopodobieństwa progresji z F4 do DC i HCC przyjęto w analizie na podstawie badań włączonych do tego przeglądu. Dodatkowo odnaleziono dwie nowsze publikacje, nieuwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach: Huang 2015 [48] i Samonakis 2014 [49], które również zostały włączone do opracowanych obliczeń.

Praca Alazawi 2010 jest przeglądem systematycznym literatury (opracowanym w bazie MEDLINE, data ostatniego przeszukania: 10 kwietnia 2010 r.), którego celem było przedstawienie naturalnej progresji choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. Wyszukiwanie zostało zawężone do badań klinicznych i metaanaliz dotyczących populacji pacjentów z marskością wątroby. Na ostatnim etapie uwzględniono 13 badań, które posłużyły do analizy danych dotyczących m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku oraz encefalopatii wątrobowej. Sposób

prezentacji danych nie odpowiada jednak potrzebom dostosowywanego modelu, który wymaga uwzględnienia prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby (rozumianej jako wystąpienie dowolnego z wymienionych zdarzeń), w związku z czym, odpowiednich danych poszukiwano bezpośrednio w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010. Dodatkowo do obliczeń włączono dwie publikacje (Huang 2015 i Samonakis 2014) prezentujące naturalną progresję z wyrównanej marskości wątroby do niewyrównanej marskości wątroby. Publikacje te prezentują wyższe prawdopodobieństwo progresji niż badania uwzględnione w przeglądzie Alazawi 2010, jednak ponieważ dotyczą dużo dłuższego horyzontu czasowego, uznano je za wiarygodne źródło danych. Roczne prawdopodobieństwo progresji wyznaczono na podstawie danych z najpóźniejszych punktów czasowych dostępnych w uwzględnionych badaniach, czyli odpowiednio po 18 i 15 latach obserwacji dla publikacji Huang 2015 i Samonakis 2014. Dodatkowo z publikacji Samonakis 2014 uwzględniono dane zarówno dla populacji osób z marskością wątroby wywołaną przewlekłym WZW C, jak i populacji określonej jako marskość wątroby wywołaną przewlekłym WZW C i spożyciem alkoholu.

W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono roczne prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby w uwzględnionych badaniach.

Tabela 21.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC

Badanie	N	Roczne prawdopodobieństwo F4 → DC
Fattovich 1997 [50]	355	3,9%
Serfaty 1998 [51]	103	5,4%
Hu 1999 [52]	112	4,4%
Bruno 2009 [53]	324	3,7%
Toshikuni 2009 [54]	152	5,6%
Huang 2015 [48]	73	6,5%
Samonakis 2014 [49]	180 ^a	7,8%
	35 ^b	7,3%
Średnia (SE)		5,0% (0,6%)

a) populacja osób z marskością wątroby wywołaną przewlekłym WZW C, b) populacja określona jako marskość wątroby wywołana przewlekłym WZW C i spożyciem alkoholu

W analizie przyjęto roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z marskością wątroby na poziomie **5,0%**, co odpowiada średniej z przedstawionych wartości.

3.3.3. Rak wątrobowokomórkowy

Roczne ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (F4) przyjęto jako średnią z 12 badań uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010 [47] (opis przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.3.2) raportujących odpowiednie dane. Wartość ryzyka przyjęto wprost z przeglądu Alazawi 2010 na poziomie **3,4%** rocznie (Tabela 22).

Dane dotyczące wystąpienia HCC u osób z F4 odnaleziono również w publikacji Huang 2015 opisanej we wcześniejszym rozdziale. Roczne ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z F4 na podstawie danych z tej pracy oszacowano na 3,7%. Ze względu na wykorzystanie wartości analizowanego parametru wprost z przeglądu Alazawi 2010 i zbieżność wartości ryzyka uzyskanych na podstawie obu zestawów danych, nie włączono pracy Huang 2015 do dalszych obliczeń.

Tabela 22.
Ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z F4

Badanie	Roczne prawdopodobieństwo F4 → HCC (%)
Alazawi 2010 [47]	3,4% (0,4%)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, por. rozdział 15.5.6) odnaleziono publikację Planas 2004 [55], która była jedyną publikacją, na podstawie której możliwe było oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC). W badaniu uwzględniono 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną DC), u których nie stwierdzono HCC. Wyniki badania dotyczą wystąpienia HCC oraz śmiertelności. Zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu wystąpienia omawianego zdarzenia na poziomie **6,8%**.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z wyrównaną (F4) i niewyrównaną marskością wątroby (DC) uwzględnione w modelu (Tabela 23).

Tabela 23.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z marskością

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
F4 → HCC	0,034 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,009)

3.3.4. Przeszczep wątroby

Adekwatnie do założeń modelu poszukiwano danych o rocznym prawdopodobieństwie otrzymania przeszczepu wątroby (LT) przez pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC). Odnaleziono dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce udostępniane są przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” [56]. W corocznych biuletynach podawane są liczby przeszczepów wątroby oraz liczby pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. Zgodnie z danymi z lat 2006–2013, co roku na listę oczekujących na przeszczep wątroby wpisywanych jest 270–450 pacjentów. Spośród wszystkich oczekujących oraz pacjentów, u których

wykonano przeszczep, co 4. pacjent jest zakażony HCV, a u zaledwie kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (do 16% pacjentów z HCV otrzymujących przeszczep, Tabela 24).

Tabela 24.
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu

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

a) uwzględnia także pacjentów z HCV i bez chorób współ istniejących

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów, u których wykonywany jest przeszczep wątroby, przeanalizowano również badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE, por. rozdział 15.5.6). Odnaleziono publikację Flisiak 2015 [57], w której raportowano roczną liczbę osób z przewlekłym WZW C i DC oraz HCC w Polsce. Ponieważ publikacja ta była opracowana przy współudziale Zamawiającego, uzyskano dostęp do szczegółowych danych wykorzystanych w publikacji. Znając liczbę osób z przeszczepem wątroby w poszczególnych wskazaniach i całkowitą liczbę osób w tym stanie w danym roku, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo uzyskania przeszczepu. W celu wyznaczenia liczby osób z przeszczepem wątroby w danym wskazaniu w roku 2013 uśredniono odsetek osób z przeszczepem z lat 2006-2009 (w których raportowano liczbę wykonanych przeszczepów z podziałem na wskazanie) i zastosowano do roku 2013. Otrzymane wartości zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C

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

3.3.5. Podsumowanie

Podsumowanie rocznych prawdopodobieństw rozwoju niewyrównanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz przeszczepu wątroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
Brak marskości → marskość	zob. Tabela 20
marskość → DC	0,050 (0,006)
marskość → HCC	0,034 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,009)
DC → LT	0,046
HCC → LT	0,010

3.4. Przerwanie terapii

Częstość przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niewystarczającej skuteczności (*futility rule*) oraz z innych przyczyn została określona przez autorów dostosowywanego modelu [1]. Badania, na podstawie których oceniono przerywanie leczenia, pokrywają się z badaniami uwzględnionymi w analizie efektywności klinicznej opracowanej w ramach niniejszego raportu. Dane dotyczące przerywania terapii, pozwalające obliczyć średni czas leczenia, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

[REDACTED]

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

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

3.5. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych w wyniku zastosowania poszczególnych schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu [1]. Uwzględniono wyłącznie działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości.

Badania, na podstawie których oceniono bezpieczeństwo, pokrywają się z badaniami uwzględnionymi w analizie efektywności klinicznej opracowanej w ramach niniejszego raportu (Tabela 28). Spośród wszystkich uwzględnionych działań niepożądanych największą częstością występowania zgłaszano dla anemii i neutropenii.

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

3.6. Śmiertelność

3.6.1. Zwłóknienie i wyrównana marskość wątroby

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

Zaimplementowane w modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej z podziałem na wiek pacjentów uzyskano z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [58] Tabela 29).

Tabela 29.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Grupa wiekowa	Roczne
15-24	0,000522472
25-34	0,000756142
35-44	0,001761951
45-54	0,004858043
55-64	0,011792057
65-74	0,023778101
75-84	0,056009499
≥ 85	0,145867186

3.6.2. Niewyrównana marskość wątroby

W wyniku systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym bazy MEDLINE, por. rozdział 15.5.6) odnaleziono trzy publikacje (Planas 2004 [55], Huang 2015 [48] i Samonakis 2014 [49])

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

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

Tabela 30.
Roczna śmiertelność z powodu DC

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo
Śmiertelność z powodu DC	0,121

3.6.3. Rak wątrobowokomórkowy

Dane dotyczące śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) zebrano w ramach systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym bazy MEDLINE, szczegóły przedstawiono w rozdziale 15.5.4). Celem przeszukania była identyfikacja publikacji opisujących rejestry pacjentów z HCC ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Zidentyfikowano 5 prac, które spełniają wymagane warunki: El Serag 2011 [59], Ollivier 2010 [60], Borie 2008 [61], Makarova 2013 [62], Weinmann 2014 [63]. Ich krótką charakterystykę przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008	Regionalne rejestry z Francji 1007 pacjentów z HCC zarejestrowanych w latach 1997–1998 79% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby	5-letnie przeżycie 7% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 41%
El-Serag 2011	Amerykański rejestr świadczeń dla weteranów 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) w okresie 1997–2007	1-roczone przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%
Makarova 2013	Regionalny rejestr nowotworów w Archangielsku (Rosja) 311 pacjentów z HCC (54 z HCV, 16 z HCV i HBV) w latach 2000–2008	5-letnie przeżycie: 15% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu

Publikacja	Opis	Wyniki
		na poziomie 32%
Ollivier 2010	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-roczone przeżycie: 37% 2-letnie przeżycie: 24% 3-letnie przeżycie: 16% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 46%
Weinmann 2014	Rejestr nowotworów z Niemiec. 1 066 pacjentów z HCC (261 z HCV) w okresie 1998-2009	Lata 1998-2003: 1-roczone przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 33% 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Lata 2004-2009: 1-roczone przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 30% 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26%

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Weinmann 2014 jako najnowszego dużego rejestru (Tabela 32). W publikacji tej raportowano osobno przeżycie w latach 1998-2003 oraz 2004-2009, jednak nie wykazano różnic między tymi okresami. Z tego względu w analizie wykorzystano uśrednione dane z obu okresów. Wartość z pracy Weinmann 2014 jest istotnie niższa od wartości z pozostałych badań, a zatem przyjęte podejście - w świetle wyższej skuteczności interwencji ocenianej względem jej komparatorów - jest konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane dotyczące śmiertelności z powodu HCC zaczerpnięte z pracy El-Serag 2011 opracowanej w populacji, którą w większości stanowili pacjentów z przewlekłym WZW C.

Tabela 32.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (analiza podstawowa)	Prawdopodobieństwo roczne (scenariusz 6)
Śmiertelność z powodu HCC	0,258	0,420

3.6.4. Przeszczep wątroby

Śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie danych zbieranych w ramach Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*) [64, 65].

ELTR uwzględnia dane ze 155 ośrodków transplantacyjnych z 28 państw europejskich (w tym 4 ośrodki z Polski) [64]. Według przeprowadzonych oszacowań, dane uwzględnione w tym rejestrze dotyczą 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie [65]. W latach 1968–2013 zebrano informacje o 118 441 przeszczepach (106 849 pacjentach), uwzględniając aspekty tj. wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne [64].

Wyniki rejestru dostępne na stronie internetowej ELTR (zamieszczone w postaci slajdów) obejmują dane z okresu od 1988 do końca 2013 roku. W tym czasie przeprowadzono 116 331 przeszczepów wątroby, z czego 22 538 (19%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym i 16 138 (12%) z powodu raka wątrobowokomórkowego. 18% biorców z marskością wątroby lub z nowotworem zmarło w ciągu roku od przeszczepu (Tabela 33). W kolejnych latach zaobserwowano niższą śmiertelność, wynosiła ona średniorocznie 4,2% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 7,4% dla pacjentów z nowotworem (na podstawie przeżycia 5-letniego, Tabela 34).

Tabela 33.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

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

a) 87% przypadków stanowił HCC

Tabela 34.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	18%	4,2%
Nowotwór	17%	7,4%

Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce raportowane są w biuletynach Poltransplantu [56]. Najnowsze wydanie (z maja 2014 roku) obejmuje dane za okres od 1998 do 2013 roku [66]. Dane dotyczące przeżycia przedstawiane są łącznie dla wszystkich przeszczepów wątroby niezależnie od wskazania, ponadto prezentowane są w postaci odsetka pacjentów przeżywających 3, 12, 36, 60 i 120 miesięcy po przeszczepie (Tabela 35). Jak wynika z danych ELTR, zróżnicowanie śmiertelności ze względu na wskazanie do przeszczepu jest znaczne. W szczególności 5-letnie przeżycie biorców z marskością wątroby wywołaną zakażeniem wirusowym wynosi 69%, podczas gdy dla pierwotnej marskości żółciowej odsetek ten wynosi 80% [64]. 5-letnie przeżycie wszystkich polskich pacjentów (niezależnie od wskazania) wynosi 74% (Tabela 35), a według danych ELTR okres taki – niezależnie

od wskazania do przeszczepu – przeżywa 80% dzieci i 71% dorosłych [64]. Po analizie zgromadzonych danych uznano, że przyjęcie danych z ELTR nie ogranicza wiarygodności modelowania choroby w niniejszej analizie, gdyż wydaje się, że przeżycie po przeszczepie wątroby obserwowane w Polsce nie odbiega w znaczący sposób od danych europejskich (patrz Tabela 35).

Tabela 35.
Porównanie polskich i europejskich danych dotyczących przeżycia po przeszczepie wątroby

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

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

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

Przyjęte w analizie wartości śmiertelności z powodu LT przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

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

3.6.5. Podsumowanie

Podsumowanie rocznych prawdopodobieństw zgonu z przyczyn uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
F1–F4 → zgon	zob. Tabela 29
DC → zgon	0,121
HCC → zgon	0,258

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
LT → zgon	1. rok: 0,180; kolejne lata: 0,042

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

W celu określenia wartości użyteczności dla wymienionych stanów zdrowia przeszukano systematycznie bazy PubMed (w tym bazy MEDLINE) [67] i CEAR [68]. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdziale 15.5.3. Krótką charakterystykę odnalezionych źródeł danych zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bjornsson 2009 [69]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [70]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Gutteling 2006 [71]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [72]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 271)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Hsu 2011 [73]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Longworth 2003 [74]	Dorośli pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby (n = 524)	EQ-5D, SF-6D
Samp 2014 [75]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Scalone 2013 [76]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby (n = 1088)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Sherman 2004 [77]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Siebert 2001 [78]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348, w kolejnej edycji n = 428)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , RS
Wells 2004 [79]	Pacjenci z marskością wątroby (n = 114)	TTO
Wright 2006 [80]	Pacjenci przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [81]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby, pacjenci młodzi (średnia i odchylenie standardowe wieku wyniosły odpowiednio 5 i 11 lat, n = 61)	HUI-3, SF-36
Younossi 2001 [82]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

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

Zgodnie z obowiązującymi zalecaniami, dopuszczalne jest uzyskanie wartości użyteczności wykorzystywanych w analizach kosztów-użyteczności za pomocą pomiaru jakości życia chorych lub pomiaru preferencji populacji ogólnej [83, 84]. Zastosowanie bezpośrednich metod pomiaru (TTO, SG, VAS) w populacji chorych prowadzi często do wyższych wartości użyteczności od wartości uzyskanych w wyniku badań przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa [83, 85]. Wykorzystując odpowiednie metody (np. kwestionariusz EQ-5D) można dokonać tzw. pośredniego pomiaru użyteczności. Pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza, jednak nie oceniają związanych z nim preferencji. Etap oceny preferencji dokonywany jest na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi AOTM, w analizie uwzględniono wyniki badań, w których oceny jakości życia dokonano przy użyciu tych metod.

Najczęściej wykorzystywanymi kwestionariuszami pośredniej oceny jakości życia w odnalezionych publikacjach były EQ-5D oraz HUI-2 i HUI-3. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, zaleca się wykorzystanie jednej metody pomiaru do uzyskania wartości użyteczności [12]. W związku z tym w analizie wykorzystano wyłącznie użyteczności mierzone za pomocą EQ-5D (metoda ta była stosowana w większej liczbie badań niż HUI-2/3; kwestionariusz ten jest również zalecany przez NICE [84]). W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaczerpnięte z odnalezionych prac uzyskane dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia.

Tabela 39.
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

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

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

a) w pracach Sieber 2003a, Siebert 2003b, Siebert 2005 [86–88] traktowana jako zmodyfikowana skala VAS; b) HUI-2; c) HUI-3

W pięciu badaniach, w których użyteczność oceniono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D (Bjornsson 2009, Longworth 2003, Siebert 2001, Samp 2014, Scalone 2013), nie raportowano wartości dla wszystkich stanów uwzględnionych w dostosowanym modelu ekonomicznym. Dane z publikacji Chong 2003 [70] obejmują wszystkie stany, przy czym nie wprowadzono rozróżnienia wartości użyteczności między stanami LT i Post-LT. Wartości użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów (w tym z podziałem na LT i Post-LT) opisano wyłącznie w pracy Wright 2006 [80].

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

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

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

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

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby w raporcie Wright 2006 zaczerpnięto z badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [89]. W badaniu wzięło udział 455 pacjentów, z których 46 otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Na podstawie wyników badania Ratcliffe 2002 w raporcie Wright 2006 oszacowano użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Użyteczności dla wyodrębnionych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

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

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

Raport Wright 2006 jest częścią *NHS R&D HTA Programme* powołanego w 1993 roku w celu dostarczania wysokiej jakości informacji dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych stosowanych w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Przytoczony raport HTA został opracowany na potrzeby prac nad wytycznymi postępowania w leczeniu przewlekłego WZW C. Użyteczności raportowane w pracy Wright 2006 przedstawiono z podziałem na łagodną i umiarkowaną postać choroby, a także z wyróżnieniem stanów odpowiadających jej późniejszym powikłaniom. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (Tabela 40). W związku z powyższym raport Wright uznano za wiarygodne źródło danych o użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C, co potwierdziło stanowisko agencji NICE opiniującej wniosek z ich wykorzystaniem [90].

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

wyodrębnionych w badaniu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 41). Ze względu na niewielką liczebność badanych grup (w zależności od stanu od 9 do 44 osób), wiarygodność danych z badania Chong 2003 jest ograniczona.

Tabela 41.
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

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

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

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

Wright 2006. W badaniu tym użyteczności oceniano w liczniejszych niż w Chong 2003 grupach pacjentów. Ponadto użyteczności z tego badania były już wykorzystywane w procesie oceny leków przeciwwirusowych [90], wobec czego wykorzystanie tego źródła danych w niniejszej analizie pozwoli na bardziej wiarygodne porównywanie wyników obu opracowań. Wyniki badania Chong 2003 uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości.

Uwzględnione w analizie wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przedstawiono w Tabeli 42.

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

Zgodnie z wyborem źródła danych dotyczących użyteczności dla poszczególnych stanów modelu dokonany w analizie podstawowej, spadek użyteczności dla terapii skojarzonej PegIFN α + RBV zaczerpnięto z raportu Wright 2006 (Tabela 40). Spadki użyteczności dla terapii SBV zaczerpnięto z badań klinicznych III fazy oceniających terapię tym lekiem, w których raportowano zmianę użyteczności stanu zdrowia pacjentów w wyniku zastosowania terapii przeciwwirusowej mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D (Tabela 43).

Zestawienie wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej oraz spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 42, Tabela 43). Ze względu na rozważaną populację (pacjenci bez HIV), wartości użyteczności dla pacjentów z HIV pozostawiono na poziomie z oryginalnego modelu.

Tabela 42.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Źródło	Brak marskości wątroby	Marskość wątroby	DC	HCC	LT	Post-LT	SVR ^b
Wright 2006 (scenariusz podstawowy)	0,73 ^a	0,55	0,45	0,45	0,45	0,67	0,05 ^c
Chong 2003 (scenariusz 10)	0,76	0,74	0,66	0,65	0,69 ^d	0,69 ^d	0,07

a) ██████████
b) wzrost użyteczności, c) średnia z różnic wartości początkowej i po uzyskaniu SVR dla łagodnego i umiarkowanego WZW C (rozkład tych cech zaczerpnięto z pracy Kaczor 2012), d) założono jednakową użyteczność dla stanu LT i Post-LT (brak szczegółowych informacji w publikacji)

Tabela 43.
Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową

Terapia, populacja	Spadek	Źródło
PR24, PR48	-16,0% ^a	Wright 2006
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	████████████████████

a)

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

Finansowanie leków przeciwwirusowych w terapii WZW C w Polsce odbywa się z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. Ceny urzędowe preparatów refundowanych w ocenianej populacji pacjentów zgodnie ze stanem na marzec 2015 roku (obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. [91]) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 44). Dodatkowo w tabeli przedstawiono koszty tych preparatów zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii od stycznia do listopada 2014 roku.

Tabela 44.
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego [zł]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wyznaczono średnie koszty za 1 mg poszczególnych leków wykorzystując ceny urzędowe refundowanych preparatów i ich koszty zgodnie z aktualnym komunikatem DGL NFZ oraz dane sprzedażowe NFZ za okres od stycznia do listopada 2014 roku [92]. Średnie koszty poszczególnych substancji czynnych wyznaczone na podstawie cen urzędowych uwzględniono w analizie podstawowej, zaś te uzyskane na podstawie wartości kwoty refundacji leków w analizie wrażliwości (scenariusz 7).

W przypadku PegIFN α 2a zalecanym dawkowaniem w leczeniu WZW C jest 180 μ g / tydzień, niemniej jednak w programie lekowym dopuszczone są modyfikacje dawki (u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz w przypadku wystąpienia działań niepożądanych). Wobec tego średni tygodniowy koszt terapii PegIFN α 2a wyznaczono w analizie przy uwzględnieniu danych sprzedażowych dotyczących wszystkich opakowań PegIFN α 2a. Uzyskany średni koszt (823 zł) jest zbliżony z kosztem przy uwzględnieniu zalecanej dawki leku (850,5 zł). Koszt PegIFN α w analizie ustalono na podstawie wszystkich dostępnych preparatów PegIFN α 2a i PegIFN α 2b.

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej koszty RBV stosowanej w skojarzeniu z PegIFN α pokrywali producenci interferonów [21]. Prawdopodobnym jest, że praktyka ta została zachowana także po wprowadzeniu zmian w zasadach refundacji leków – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome [22]. Wobec powyższych przesłanek w analizie podstawowej przyjęto, że koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. W przypadku schematów nie zawierających interferonu, tj. SBV + RBV, w analizie uwzględniono koszty RBV zgodnie z jej ceną urzędową. Niemniej jednak należy zauważyć, że urzędowa cena RBV jest względnie wysoka – tydzień terapii kosztuje połowę tego co tygodniowa terapia interferonem. Bardzo prawdopodobne jest, że cena urzędowa (mająca charakter ceny maksymalnej) jest sztucznie ustalona na wysokim poziomie ze względu na funkcjonujący w Europie system cen referencyjnych, a realna cena RBV dla świadczeniodawców jest znacznie niższa. Liczba zrefundowanych opakowań RBV wg raportów NFZ (od stycznia do listopada 2014) jest niewielka – łącznie 1268 opakowań (por. rozdz. 15.1). Wg tych danych średnia cena za opakowanie preparatu Rebetol® wynosiła 2,53 zł, a preparatu Copegus® (opakowanie z tabletkami po 200 mg każda) 2,45 zł (dla opakowania z tabletkami po 400 mg raportowano zerowe koszty refundacji), a zatem wielokrotnie poniżej ustalonych cen urzędowych. W związku z tym przyjęte w analizie podstawowej założenie o uwzględnianiu kosztu RBV w cenie interferonów wydaje się zasadne. W celu zweryfikowania wpływu tego założenia na wyniki analizy w analizie wrażliwości uwzględniono ceny urzędowe preparatów RBV, z dużym prawdopodobieństwem znacznie przeszacowując koszty terapii tym lekiem.

Dawkowanie RBV ustalono na poziomie 1200 mg/dobę na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz średniej masy ciała w ocenianej populacji chorych (patrz rozdz. 3.1.2).

W poniższej tabeli (Tabela 46) przedstawiono koszty tygodniowej terapii w ocenianej populacji pacjentów w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego WZW C oraz SBV. Koszty leków aktualnie refundowanych przedstawiono z rozróżnieniem na źródło uwzględnionych danych (wykaz leków refundowanych i aktualny komunikat DGL NFZ).

Tabela 46.
Koszty tygodniowej terapii

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Wykaz leków refundowanych (analiza podstawowa)	Komunikat DGL NFZ (scenariusz 7)
██████████			██████████
██████████			██████████
██████████	██████████		██████████
██████████			██████████
PegIFNα ^b	172,6 µg / tydz. PegIFNα2a	779,66 zł	726,32 zł
	102,2 µg / tydz. PegIFNα2b		
Ribavirinum (analiza podstawowa)	1200 mg / dzień	uwzględnione w kosztach IFN; 496,84 zł w schematach bez IFN	uwzględnione w kosztach IFN; 0,65 zł w schematach bez IFN
Ribavirinum (scenariusz 8)		496,84 zł niezależnie od kosztów IFN	0,65 zł niezależnie od kosztów IFN

b) koszt terapii PegIFNα różni się w kolejnych latach ze względu na zmieniające się udziały PegIFNα2a i PegIFNα2b; w analizie ekonomicznej uwzględniono koszt dla 1. roku refundacji.

3.8.2. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii PegIFNα + RBV określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym* [93] wynoszącą 69 punktów. Cenę jednego punktu przyjęto na poziomie 52 zł (Tabela 47).

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

Tabela 47.
Koszty monitorowania terapii

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

a) ryczałt roczny

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ, ryczałt roczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie (jednorazowo, raz w roku, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych, nie więcej niż do kwoty określonej). Koszty diagnostyki dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie naliczono proporcjonalnie do czasu pobytu pacjenta w programie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

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

Tabela 48.
Koszty monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego dla WZW C

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

3.8.3. Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych

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

Koszty związane z leczeniem epizodów ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3-4), takich jak wysypka, świąd, biegunka, nudności i anemia oszacowano na podstawie ich wyceny odnalezionej w analizie ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir) opublikowanej na stronie AOTM [94, 95]. Koszty uwzględnione w przytoczonym opracowaniu wyznaczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w 2011 roku. Przytoczone dane kosztowe zostały przeskalowane na potrzeby niniejszej analizy na ceny z 2014

roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia z kolejnych lat 2011-2014 opublikowanych przez GUS [96].

Dla pozostałych działań niepożądanych (wymioty, neutropenia, depresja) przyporządkowano koszty leków stosowanych w przypadku ich wystąpienia. W sytuacji, gdy preparaty uwzględnione w oryginalnym modelu były dostępne i refundowane w danym wskazaniu w Polsce, uwzględniono ich koszty. W sytuacji, gdy preparat nie był dostępny (bądź też nier refundowany) w warunkach polskich, poszukiwano informacji o innych lekach stosowanych w przypadku wystąpienia danego zdarzenia i przyjmowano jego koszt. Jeśli jednak nie odnaleziono takich informacji, bądź też żaden lek nie był refundowany, koszty przyjmowano na poziomie 0 zł. Uwzględnione w analizie ceny leków stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych są zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku [91] (Tabela 50).

Wartości wykorzystane w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 49.
Koszty leczenia działań niepożądanych

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

Tabela 50.
Koszty leczenia działań niepożądanych

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

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

3.8.4. Koszty stanów zdrowia

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

- łagodne WZW C – SVR / brak SVR,
- umiarkowane WZW C – SVR / brak SVR,
- wyrównana marskość wątroby – SVR / brak SVR,

- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT)
- po przeszczepie wątroby – z podziałem na 0–12 miesięcy oraz 12–24 miesięcy.

Danych kosztowych poszukiwano w bazach informacji medycznych: PubMed (w tym MEDLINE) [67] i GBL [97] oraz na stronach AOTM [98]. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje, w których wyznaczono koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C w Polsce: Orlewska 2003 [99], Simon 2006 [100] i Kaczor 2012 [94, 101] (szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 15.5.1).

Publikacja Simon 2006 przedstawia wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w prezentowanej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono leki nierefundowane). Zużycie zasobów ustalono w grupie 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999-2002. Badani pacjenci mieli średnio 44 lata, 32% spośród nich zakażonych było genotypem 2 lub 3 HCV. Łagodne przewlekłe WZW C zdiagnozowano u 15% pacjentów, podczas gdy umiarkowane u 78%, marskość wątroby występowała u 7% chorych. Koszty wyznaczone w tym badaniu, zaktualizowane przy pomocy wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [102], zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 51).

W pracy Orlewska 2003 zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności porównującą PegIFN α 2a + RBV z IFN α 2b + RBV z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW C dokonano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie. Dodatkowo przeprowadzono retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. Analiza uwzględnia bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Koszty wyznaczone w cenach z 2003 roku, wartości zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [102] zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

W publikacji Kaczor 2012 zaprezentowano wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, które uzyskano na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C przeprowadzonego na grupie 7 polskich ekspertów klinicznych. Ze względu na brak jednoznacznych informacji dotyczących roku, w którym wyznaczono koszty, założono, że dane z publikacji Kaczor 2012 wyrażone zostały w cenach z 2012 roku, następnie zaktualizowano je przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (do 2014 roku) [102]. Zaktualizowane koszty przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW C z odnalezionych badań [zł]

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

Koszty zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do cen z roku 2014.

Koszty w pracach Simon 2006 i Orlewska 2003 oszacowane zostały w zbliżonym okresie czasowym. Wyniki kosztowe raportowane w ramach analizy opisanej w Orlewska 2003 są przeważnie wyższe niż w Simon 2006, za wyjątkiem najbardziej zaawansowanego stopnia zwłóknienia wątroby (marskość wątroby). Ze względu na specyfikę choroby wydaje się, że koszty leczenia marskości wątroby w porównaniu do kosztów łagodniejszych stadiów zwłóknienia wątroby powinny być wyższe. Różnice między kosztami stanów zwłóknienia i marskości wątroby raportowane w analizach z innych państw [80, 86, 103–110] były 2–6-krotne, również koszty stanów marskość wątroby i HCC różniły się znacząco (nawet kilkudziesięciokrotnie). Na podstawie powyższych obserwacji koszty stanu marskość wątroby w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone (względem stanów F1–F3 oraz HCC). Koszty prezentowane w publikacji Kaczor 2012 są bardziej zbliżone do tych raportowanych w Orlewska 2003. Wyniki analizy kosztów przedstawione w Kaczor 2012 wydają się mieć logiczne uzasadnienie – koszty dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia są wyższe. Ponadto prezentowane w publikacji wartości są najnowszymi danymi odnalezionymi w ramach poszukiwań analiz kosztów w Polsce. W szczególności uwzględniają aktualne zasady rozliczania świadczeń zdrowotnych (m.in. system JGP wprowadzony w 2008 roku).

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

zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do cen z 2014 roku (Tabela 52). Dane z badania Orlewska 2003 i Simon 2006 uwzględniono w analizie wrażliwości (z uwagi na perspektywy obu analiz ich wyniki uwzględniono w wariacie analizie opracowanym ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

Tabela 52.
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

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

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

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

4. WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted 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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5.5. Wyniki w postaci graficznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

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

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

W rozdziale 15.4 przedstawiono zestawienie uwzględnionych scenariuszy analizy wrażliwości wraz z wyborem opcji modelu umożliwiającym wygenerowanie wyników analizy przy ich uwzględnieniu.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 103). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

W aneksie (rozdz. 15.3.4) znajdują się wyniki analizy wrażliwości w przypadku uwzględnienia jako komparatora

Tabela 103.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Wiek (TN: 46 lat, TE: 51 lat)	TN: 42 lata, TE: 42 lata	Dane z polskich badań dotyczących leczenia przeciwwirusowego

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
4a	Prawdopodobieństwo progresji: bez marskości wątroby → marskość wątroby (TN: 0,067, TE: 0,071)	Minimalna: TN: 0,059, TE: 0,062	Krańce 95% przedziału ufności
4b		Maksymalna: TN: 0,076, TE: 0,080	
5	Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów z SVR (0)	1% rocznie	Na podstawie Ng 2011
6	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC (na podstawie Weinmann 2014)	Na podstawie El-Serag 2011	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
8	Koszty leków (ceny urzędowe)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	Realne koszty leków
9	Koszty RBV (uwzględnione w koszcie PegIFNa)	Koszt RBV naliczane osobno	Wykaz leków refundowanych
10a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych
10b		Na podstawie Orlewska 2003	
10	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Koszty		Leczenie					Koszty		Koszty		
Opis	Cena	Wzrost	Waga	Stosunek	Stosunek	Stosunek	Stosunek	Opis	Cena	Opis	Cena
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

		Koszt			Przebieg choroby			Wynik			Wartość	
Lp	Nazwa	Koszt			Przebieg choroby			Wynik			Wartość	
		Opis	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wiek	Wzrost	Wiek	Wiek	Wzrost	Wiek

[Redacted text]

[Redacted text]

		Koszt			Przebieg choroby			Wynik			Wartość	
Lp	Nazwa	Koszt			Przebieg choroby			Wynik			Wartość	
		Opis	Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek	Wiek	Wzrost	Wiek	Wiek	Wzrost	Wiek

	Koszty (tys. zł)		Leczenie (tys. zł)				Współfinansowanie (tys. zł)		Wartość netto (tys. zł)			
	Plan	Faktyczny	Plan	Faktyczny	Plan	Faktyczny	Plan	Faktyczny	Plan	Faktyczny	Plan	
I												
II												
III												
IV												
V												
VI												
VII												
VIII												
IX												
X												
XI												
XII												
RAZEM												

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1												
2												
3												
4												

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												

[Redacted Table Content]

	Kolejny rok							Rok 8		Rok 9		Rok 10	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													

■

■

	Kolejny rok							Rok 8		Rok 9		Rok 10	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													
■													

I												
I												
II												
II												
II												
II												
I												
I												
II												
II												
I												
I												
I												
II												
II												
II												

Kod	Cena w PLN				Cena w EUR				Cena w USD			
	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Cena w PLN				Cena w EUR				Cena w USD			
	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT	Całkowita	Netto	Netto - VAT	Netto + VAT
[Redacted text block]												

	Wydatki na świadczenia	Wydatki na leki	Wydatki na badania	Wydatki na sprzęt	Wydatki na usługi	Wydatki na pozostałe	Wydatki na inne	Wydatki na transport	Wydatki na inne	Wydatki na inne	Wydatki na inne	Wydatki na inne
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												

	Wydatki na świadczenia	Wydatki na leki	Wydatki na badania	Wydatki na sprzęt	Wydatki na usługi	Wydatki na pozostałe	Wydatki na inne	Wydatki na transport	Wydatki na inne	Wydatki na inne	Wydatki na inne	Wydatki na inne
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												

1												
1												
2												
2												
1												
1												
2												
2												
1												
1												
2												
2												
1												
1												
2												
Suma												
2												
2												
2												
1												
1												
2												
2												
1												
1												
2												
2												
1												
1												

	Koszty		Koszty		Koszty		Koszty		Koszty		Koszty	

...
...
...
...
...
...
...
...

...

...

	Koszty		Koszty		Koszty		Koszty		Koszty		Koszty	

...
...
...
...
...
...
...
...
...

	Koszty leczenia						Koszty choroby					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

	Sofosbuwir (Sovaldi®)			Interferon alfa-2b			Sofosbuwir (Sofosbuvir)			Sofosbuwir (Sofosbuvir)		
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

1												
1												
2												
2												
1												
1												
1												
1												
2												
2												
1												

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

1												
2												
3												
4												

[Redacted text]

[Redacted text]

6.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

7. WALIDACJA

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

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [12].

Odnaleziono 8 analiz ekonomicznych, która porównują terapię SBV z innymi lekami stosowanymi w leczeniu WZW C oraz 12 analiz oceniających BOC, TBV lub PegIFN α (por. rozdział 15.7). [REDACTED]

Jedną z odnalezionych analiz, która ocenia schematy leczenia WZW C oparte na SBV, jest Cure 2013 [111]. W zależności od genotypu wirusa HCV porównano w niej dwu- i trójlekową terapię SBV, RBV i/lub PegIFN α z terapiami dwulekowymi PegIFN α i RBV oraz terapiami trójlekowymi PegIFN α , RBV i TBV lub BOC. W modelu przyjęto 80-letni horyzont czasowy oraz stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych równą 3,5%. Kolejną analizą jest San Miguel 2014, w której również oceniano schematy dwu- i trójlekowe zawierające SBV z rozróżnieniem genotypów. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy oraz stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych równą 3%. W raporcie ERG (Evidence Review Group Report) przedstawiono wyniki ekonomiczne dotyczące terapii dwu- i trójlekowych zawierających SBV dla genotypów 1–6. Zastosowano model z dożywotnim horyzontem czasowym i dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Kolejną spośród analiz uwzględnionych w walidacji konwergencji dotyczyła terapii z zastosowaniem PegIFN α z RBV (SMC 561/09 [112]). Analiza przeprowadzona została w dożywotnim horyzontie czasowym. W analizie nie podano sposobu dyskontowania.

Zestawienie wyników uzyskanych z opisanych powyżej analiz oraz przyjęte przez autorów odsetki pacjentów z SVR, w głównej mierze determinujące uzyskane wyniki kliniczne, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 128).

Tabela 128.
Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Interwencja SVR		Komparator SVR		SVR – różnica		Zysk QALY	Zysk LY
Sofosbuwir											
Cure 2013 [111]	GT2 TN	SR12	PR24	98% ^a	91% ^b	82% ^a	62% ^b	17% ^a	29% ^b	0,69	0,58
	GT3 TN	SR24	PR24	79% ^a	76% ^b	71% ^a	30% ^b	8% ^a	47% ^b	0,73	0,20
	GT4/5/6 TN	SPR12	PR48	100% ^a	50% ^b	50% ^a	39% ^b	50% ^a	11% ^b	0,77	0,24
San Miguel 2014 [113]	GT2 TN	SR12	PR24	95%		78%		17%		0,63	-
	GT3 TN	SR24	PR24	93%		63%		31%		1,14	-
	GT3 TN	SPR12	PR24	97%		63%		35%		1,29	-
ERG Report 2014 – Sofosbuwir [114]	GT2 TN, IFN eligible	SR12	PR24	97% ^a	86% ^b	82% ^a	62% ^b	15% ^a	24% ^b	0,6	0,5
	GT2 TN, IFN non-eligible	SR12	Terapia objawowa	93% ^a	95% ^b	0% ^a	0% ^b	93% ^a	95% ^b	2,5	1,8
	GT2 TE, IFN eligible	SR12	Terapia objawowa	92% ^a	82% ^b	0% ^a	0% ^b	92% ^a	82% ^b	2,3	1,6
	GT2 TE, IFN non-eligible	SR12	Terapia objawowa	92% ^a	92% ^b	0% ^a	0% ^b	92% ^a	92% ^b	2,4	1,7
	GT3 TN, IFN eligible	SPR12	PR24	97% ^a	83% ^b	71% ^a	30% ^b	26% ^a	54% ^b	1,2	1,2
	GT3 TN, IFN non-eligible	SR24	Terapia objawowa	94% ^a	92% ^b	0% ^a	0% ^b	94% ^a	92% ^b	2,6	2,1
	GT4/5/6	SPR12	PR48	100% ^a	50% ^b	50% ^a	39% ^b	50% ^a	11% ^b	0,9	0,9
Peginterferon α											
SMC 561/09 [112]	GT1 TE	P2aR48	Terapia objawowa	7,3%		0%		7,3%		0,66	-
	GT≥2 TE	P2aR48	Terapia objawowa	16%		0%		16%		1,06	-

a) pacjenci bez marskości wątroby b) pacjenci z marskością wątroby, SOC – Standardowa Opieka Specjalistyczna (*Standard Care*)
W tabeli przedstawiono tylko wyniki dla porównać odpowiadających porównaniom uwzględnionym w niniejszej analizie (a więc które można porównać z wynikami niniejszej analizy)

W celach porównawczych w kolejnej tabeli (Tabela 129) zostały przedstawione wyniki niniejszej analizy ekonomicznej dla dożywotniego horyzontu czasowego, niedyskontowanego LY oraz stopy dyskontującej QALY równej 3,5%. W tabeli przedstawiono również przyjęty w modelu odsetek pacjentów z SVR.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

8. PODSUMOWANIE

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. WNIOSKI

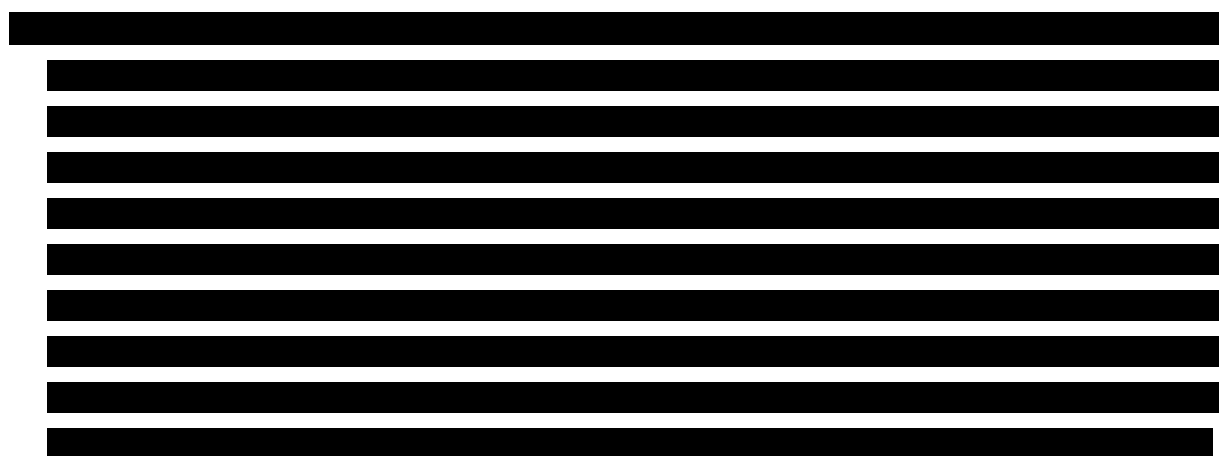
[REDACTED]

10. OGRANICZENIA

- Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących SVR, określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W związku z tym wyniki w zakresie SVR dla porównywanych terapii oraz wyróżnionych subpopulacji ustalono w niniejszej analizie na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których je oceniono. Zrezygnowano tym samym z przeprowadzenia porównania opartego na pomiarze względnej efektywności terapii. Należy jednak nadmienić, że odsetki pacjentów uzyskujących SVR uwzględnione w niniejszej analizie dla ocenianych interwencji zostały wyznaczone w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających odpowiednie kryteria ustalone w analizie efektywności klinicznej (*best available evidence*). [REDACTED]
[REDACTED]
- W analizie nie opracowano obliczeń dla grupy pacjentów z niewyróbną marskością wątroby, przyjmując jednocześnie, że wyniki analizy uzyskane dla szerszej populacji – pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN – są reprezentatywne również dla wskazanej podgrupy chorych. Uwzględnienie w analizie tych obliczeń miałoby znikomy wpływ na uzyskane wyniki z uwagi na niewielki udział rozważanej podgrupy chorych (około 7,2% [20]) w subpopulacji pacjentów, u których nie może być zastosowana terapia IFN, dla której opracowano wyniki analizy.
- Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących SVR dla szczególnych subpopulacji pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie ([REDACTED]
[REDACTED]), na potrzeby opracowanych obliczeń przyjęto odpowiednie wartości odsetków pacjentów uzyskujących SVR. Rzeczywista efektywność porównywanych interwencji może być różna.
- Dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących SVR dla schematów leczenia SBV uwzględnionych w niniejszej analizie raportowano w zdecydowanej większości badań klinicznych po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12), podczas gdy proponowany program lekowy zaleca ocenę SVR po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Sovaldi, w analizie utożsamiono ze sobą te punkty końcowe.
- Poza odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR na wyniki zdrowotne w modelu mają wpływ także ryzyko rozwinięcia marskości wątroby, wystąpienia niewyróbnanej marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Prawdopodobieństwa tych zdarzeń określono na podstawie przeglądu

literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w znakomitej większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak specyficznych danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych dla Polski stanowi zatem ograniczenie opracowanej analizy.

- Prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych i przerwania leczenia przeciwwirusowego w analizie przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Jednocześnie należy zaznaczyć, że odpowiednie wartości w oryginalnym modelu przyjęto na podstawie badań klinicznych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej opracowanej dla rozważanego problemu.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z zastosowaną terapią przyjęto na podstawie badań RCT.
- Koszty leczenia działań niepożądanych oraz związane z poszczególnymi stanami zdrowia w modelu określono na podstawie polskich analiz kosztowych, w tym publikacji Kaczor 2012 [115]. Uwzględnione wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem na rok 2014. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób.



- Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy założeniu urzędowych cen leków. Ceny dla substancji stosowanych w programach lekowych mają charakter cen maksymalnych, nie oddają zatem realnych kosztów. Ponadto ceny urzędowe nie uwzględniają potencjalnych rabatów i obniżek z tytułu porozumień dzielenia ryzyka. Niemniej jednak w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów RBV, w przypadku gdy jest ona stosowana razem z interferonem. Przed 2012 rokiem obowiązywały umowy, w ramach których producenci interferonów dostarczali RBV bezpłatnie w pakiecie z interferonami. Dane sprzedażowe NFZ sugerują, że podobne umowy obowiązują także obecnie. W schematach bez interferonów (SBV + RBV) naliczono koszty RBV zgodnie z jej urzędową ceną. W odpowiednich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono koszty poszczególnych preparatów wynikające z aktualnego komunikatu DGL NFZ, a także naliczono koszt RBV zgodnie z jego ceną urzędową we wszystkich schematach, w których jest stosowany ten lek.

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]

11. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania schematów zawierających sofosbuwir (SBV) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C względem aktualnej praktyki klinicznej – terapii dwulekowej lub braku leczenia ukierunkowanego na eradykację wirusa (u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii interferonem bądź po niepowodzeniu leczenia interferonami).

Jak oceniono w analizie efektywności klinicznej, SBV stosowany w schematach określonych zapisami proponowanego programu lekowego pozwala na uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów uprzednio nieleczonych [redacted]. Badania przeprowadzone w ocenianej populacji wskazują również, że SBV stosowany w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi pozwala na uzyskanie SVR u większości chorych, u których wcześniejsza terapia z wykorzystaniem interferonów nie przyniosła oczekiwanych rezultatów.

Wyniki badań klinicznych, w tym badań randomizowanych, wskazują również na wysoką skuteczność SBV stosowanego w schematach dwulekowych w skojarzeniu z RBV, pozwalając na całkowitą eliminację PegIFN α z leczenia WZW C w Polsce. Dzięki temu SBV stanowi pierwszą skuteczną opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do leczenia interferonami, co potwierdzono w badaniu randomizowanym z grupą kontrolną otrzymującą placebo u chorych [redacted].

Bardziej efektywne leczenie przewlekłego WZW C, skutkujące uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej u większego odsetka pacjentów, spowoduje w dłuższym okresie czasu zmniejszenie liczby chorych, u których rozwiną się ciężkie powikłania ze strony wątroby: wyrównana lub niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zmniejszy się także ogólna śmiertelność w tej grupie chorych. Aspekty takie należy uwzględnić przy kompleksowej ocenie opłacalności terapii przeciwwirusowych. Badania kliniczne oceniające skuteczność tych terapii nie są jednak zaprojektowane w tym celu, nie są także wystarczająco długie aby wychwycić tego typu zdarzenia. W takich przypadkach modelowanie przebiegu choroby jest powszechnie wykorzystywaną techniką prognozowania efektów terapeutycznych. W niniejszej analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego, zbudowany specjalnie w celu oceny opłacalności schematów zawierających SBV. Założenia modelu i jego struktura są bardzo zbliżone do tych, jakie przyjmowane były w wielu dotychczas opublikowanych analizach przewlekłego WZW C. Na potrzeby niniejszego opracowania model ten dostosowano do polskich warunków i wymagań jakościowych. W analizie uwzględniono schematy terapeutyczne odpowiadające polskiej praktyce klinicznej, a ich skuteczność określono na podstawie badań zidentyfikowanych w systematycznym przeszukaniu przeprowadzonym w ramach analizy efektywności klinicznej [2].

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

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

Koszty schematów leczenia uwzględniających PegINF α wyznaczono przy założeniu, że RBV dostarczana jest świadczeniodawcom w cenie interferonów. Takie umowy w zakresie sprzedaży RBV obowiązywały przed 2012 rokiem, prawdopodobnie praktyka ta została zachowana także po zmianach zasad refundacji – preparaty RBV są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak według sprawozdań NFZ koszty ich refundacji są znikome. Wobec powyższych przesłanek, w analizie przyjęto, iż koszty RBV są uwzględnione w kosztach interferonów. W przypadku schematów nie zawierających interferonu, tj. SBV + RBV, uwzględniono dodatkowo koszty RBV zgodnie z jej ceną urzędową. Niemniej jednak należy zauważyć, że urzędowa cena RBV jest względnie wysoka – tydzień terapii kosztuje połowę kosztu tygodniowej terapii interferonem. Bardzo prawdopodobne jest, że cena urzędowa (mająca charakter ceny maksymalnej) jest sztucznie ustalona na wysokim poziomie ze względu na funkcjonujący w Europie system cen referencyjnych, a realna cena dla świadczeniodawców jest znacznie niższa. Liczba zrefundowanych opakowań RBV wg raportów NFZ jest niewielka – łącznie 1268 opakowań preparatów Rebetol i Copegus (od stycznia do listopada 2014 roku) – por. rozdz. 15.1. Wg tych danych średnia cena za opakowanie preparatu Rebetol wynosiła 2,53 zł, a preparatu Copegus (opakowanie z tabletkami po 200 mg każda) 2,45 zł (dla opakowania z tabletkami po 400 mg raportowano zerowe koszty refundacji) – wielokrotnie poniżej ich cen urzędowych. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu kosztu RBV zgodnie z jego ceną urzędową we wszystkich schematach, w których jest on stosowany.

Wyniki przeprowadzonego modelowania wskazują na bardzo silne skorelowanie skuteczności mierzonej odsetkiem pacjentów uzyskujących SVR z wynikami w zakresie QALY oraz przeżycia – zwiększenie SVR o 10% względem komparatora powoduje zwiększenie różnicy w QALY przeciętnie o 0,51 oraz wydłużenie życia średnio o 1,2 roku. W przypadku terapii kierowanych do pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, u których obecnie stosuje się jedynie leczenie objawowe, korzyść kliniczna jest zatem bardzo duża. Nawet w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii przewaga schematów z SBV sięga 14-40 punktów procentowych u pacjentów wcześniej nieleczonych w porównaniu do terapii dwulekowej. W tej grupie chorych SBV pozwala na eradykację wirusa u większości pacjentów, osiągając skuteczność na poziomie 90%. W kontekście braku szczepionki na HCV terapię o tak wysokiej, blisko 100% skuteczności, pozwolą w dłuższym okresie czasu wyeliminować w znacznym stopniu zakażenia HCV, pod warunkiem ich dostępności dla chorych.

[Redacted content]

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cost-effectiveness model for Sofosbuvir in chronic hepatitis C. Report draft. OptumInsight 2013.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Sofosbuvir (Sovaldi) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
3. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
4. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf.
5. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120326120749/anx_120749_pl.pdf (4.4.2012e).
6. Charakterystyka produktu leczniczego - Roferon A (rekombinowany interferon alfa-2a). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_3_.pdf.
7. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Finansowanie sofosbuviru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
8. Morgan RL, Baack B, Smith BD, i in. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;h; 158(5 Pt 1):329–337.
9. Singal AG, Volk ML, Jensen D, i in. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;i; 8(3):280–8, 288.
10. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment. Draft guidance. FDA 2013 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
11. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. European Medicines Agency 2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
12. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/09.05.29_wytoczne_HTA_pl_MS.pdf (11.11.2009)).
13. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (4.4.2012)m).
14. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
15. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, i in. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997;o; 127(10):855–865.
16. Jiménez-Pérez M, García DM, Grande RG, i in. Analysis of the recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation: results of the Andalusian liver registry. *Transplantation proceedings*. 2013;p; 45(1):276–278.
17. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Sofosbuvir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
18. Charakterystyka produktu leczniczego - Sovaldi (sofosbuvir). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=033240> (2.2.2014)s).
20. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Sofosbuvir (Sovaldi®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.

-
21. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (4.4.2012)u).
 22. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-listopad 2013). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (2.2.2014)v).
 23. Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (1.1.2015)w).
 24. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006x.
 25. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C - projekt programu lekowego uwzględniającego sofosbuvir.
 26. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Strona startowa. <http://www.aotm.gov.pl/www/>.
 27. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; aa; Berlin, Germany. .
 28. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013;ab; 67(1):11–16, 99–103.
 29. 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;ac; (61):765–770.
 30. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007;ad; 46 (Suppl 1):S217–S218.
 31. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. Kinytika wiremii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylovanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy*. (1/2013):24–27.
 32. Horban A, Wasilewski M, Berak H, i in. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006;af; (60):563–569.
 33. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004;ag; XVI(94):353.
 34. Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005;ah; (59):651–660.
 35. Kolakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008;ai; 48(4 (suppl)):878A.
 36. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;aj; 121(12):434–440.
 37. 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;ak; 67:411–413.
 38. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008;al; 48(2):418–431.
 39. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;am; 31 Suppl 2:1–3.
 40. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - Sovaldi_pi.pdf. http://www.gilead.com/~/media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf (3.3.2014)an).
 41. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, i in. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;ao; 135(3):821–829.
 42. George SL, Bacon BR, Brunt EM, i in. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009;ap; 49(3):729–738.
 43. Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;aq; 9(11):923–930.
 44. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, i in. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001;ar; 34(4 Pt 1):809–816.
-

-
45. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, i in. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *Journal of hepatology*. 2010;as; 53(2):245–251.
 46. Hepatitis C (genotype 1) - boceprevir: ERG response to queries raised at pre-meeting teleconference. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58373/58373.pdf> (3.3.2012)at).
 47. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;au; 32(3):344–355.
 48. Huang Y, de Boer WB, Adams LA, i in. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Internal Medicine Journal*. 2015;av; 45(1):48–54.
 49. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, i in. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World Journal of Hepatology*. 2014;aw; 6(7):504–512.
 50. Fattovich G, Giustina G, Degos F, i in. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;ax; 112(2):463–472.
 51. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, i in. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998;ay; 27(5):1435–1440.
 52. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999;az; 29(4):1311–1316.
 53. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, i in. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;ba; 104(5):1147–1158.
 54. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, i in. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;bb; 24(7):1276–1283.
 55. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, i in. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;bc; 40(5):823–830.
 56. POLTRANSPLANT. <http://www.poltransplant.pl/> (7.7.2013)bd).
 57. 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;be; 27(1):70–76.
 58. Główny Urząd statystyczny - tablice trwania życia 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (1.1.2015)bf).
 59. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011;bg; 60(7):992–7.
 60. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, i in. Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2010;bh; 34(4-5):288–296.
 61. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, i in. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;bi; 98(7):505–509.
 62. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, i in. Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry-based study. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013;bj; 72:
 63. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, i in. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;bk; 48(3):279–289.
 64. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (7.7.2011)bl).
 65. Adam R, Karam V, Delvart V, i in. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012;bm; 57(3):675–688.
 66. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, marzec 2013. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf (7.7.2013)bn).
 67. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (7.7.2011)bo).
 68. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (7.7.2011)bp).
 69. 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;bq; 44(7):878–887.
 70. Chong C. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;br; 98(3):630–638.
 71. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, i in. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;bs; 23(11):1629–1635.
 72. Hsu PC, Kraiden M, Yoshida EM, i in. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients?. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;bt; 29(3):449–458.

-
73. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, i in. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;bu;.
 74. Longworth L, Stirling B. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics*. 2003;bv; (12):1061–1067.
 75. Samp JC, Perry R, Piercy J, i in. Patient health utility, work productivity, and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014;bw;.
 76. Scalone L, Ciampichini R, Faggioli 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;bx; 22(7):1707–1716.
 77. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, i in. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Archives of Internal Medicine*. 2004;by; 164(21):2377–2382.
 78. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*. 2001;bz;.
 79. 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;ca; 49(3):453–458.
 80. Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006;cb; 10(21):1–113, iii.
 81. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, i in. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999;cc; 30(5):1318–1324.
 82. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, i in. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;cd; 96(2):579–583.
 83. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count?. *Health Economics*. 2000;ce; 9(2):109–126.
 84. Guide to the methods of technology appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemet hodsofttechnologyappraisal.jsp> (7.7.2011)cf).
 85. Weyler E-J, Gandjour A. Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Services Research*. 2011;cg;.
 86. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;ch; 52(3):425–432.
 87. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, i in. Performance of different utility assessment methods in chronic hepatitis C patients. 2003;ci;175–184.
 88. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, i in. Using competence network collaboration and ecisionanalytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon α -2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *European Journal of Health Economics*. 2005;cj; (6):112–123.
 89. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, i in. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;ck; 8(3):263–270.
 90. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (3.3.2012)cl).
 91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0003/27813/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
 92. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (2.2.2014)cn).
 93. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>.
 94. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej leczonych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_exp_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf (12.12.2013)cp).
 95. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_naive_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf.
 96. GUS. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>.
 97. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (7.7.2011)cs).
 98. Strona Główna | AOTM. <http://aotm.gov.pl/> (12.12.2013)ct).
-

-
99. Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003;cu; (4):
 100. Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006;cv; 15(3):453–462.
 101. Kaczor, Pawlik, Wójcik, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey*. 2012cw.
 102. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 r. GUS. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/CH_inflacja_12m_2013.pdf (1.1.2014)cx).
 103. Siebert U, Sroczyński G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005;cy; 21(1):55–65.
 104. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, i in. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;cz; 290(2):228–237.
 105. Bernfort L, Sennfält K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;da; 38(6-7):497–505.
 106. Shepherd J, Brodin H, Cave C, i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;db; 8(39):iii–iv, 1–125.
 107. Gerkens S, Nechelput M, Annemans L, i in. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007;dc; 14(8):523–536.
 108. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, i in. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007;dd; 27(6):813–824.
 109. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, i in. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009;de; 25(2):171–180.
 110. Gheorghe L, Baculea S. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2010;df; 57(101):939–944.
 111. Cure S, Dusheiko G. Long-term outcomes of sofosbuvir (SOF) for the treatment of chronic hepatitis C infected (CHC) patients. *Long-term outcomes of sofosbuvir (SOF) for the treatment of chronic hepatitis C infected (CHC) patients. ISPOR 16th Annual European Congress*; 2013; dg; Dublin. .
 112. Scottish Medicines Consortium No. (561/09) - Peginterferon alfa-2a, 135 microgram/mL and 180 microgram/mL pre-filled injections of solution for subcutaneous injection (Pegasys). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf (2.2.2014)dh).
 113. 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;di; 14(3):387–402.
 114. Copley V, Frampton G, Pickett K, i in. ERG Report. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C.
 115. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health care professionals survey.
 116. The ISPOR Outcomes Research Digest: an electronic database of research papers presented at ISPOR meetings. http://www.ispor.org/research_study_digest/index.asp (2.2.2012)dl).
 117. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (2.2.2014)dm).
 118. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (2.2.2014)dn).
 119. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (2.2.2014)do).
 120. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (2.2.2014)dp).
 121. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (2.2.2014)dq).
 122. Konerman MA, Yapali S, Lok AS. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring--predictors and predictive models of disease progression. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;dr; 40(8):863–879.

-
123. 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.
124. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;dt; 22(4):376–383.
125. Novak A, Drenth J, Knegt R. Cost per successfully treated patient with sofosbuvir in GT1 in the Netherlands. ISPOR 17th Annual European Congress.
126. PBAC database. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Research+&+Statistics-1\(9.9.2013\)dv](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Research+&+Statistics-1(9.9.2013)dv).
127. Scottish Medicine Consortium. SMC No. (964/14). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M__Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
128. Scottish Medicines Consortium No. (742/11) - Telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)dx](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf(2.2.2014)dx).
129. Scottish Medicines Consortium No. (743/11) - Telaprevir 375mg film-coated tablets (Incivo®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)dy](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf(2.2.2014)dy).
130. Scottish Medicines Consortium No. (722/11) - Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf\(2.2.2014\)dz](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf(2.2.2014)dz).
131. Scottish Medicines Consortium No. (723/11) - Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf\(2.2.2014\)ea](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf(2.2.2014)ea).
132. Scottish Medicines Consortium No. (488/08) - Pegylated interferon α 2b (ViraferonPeg®), 50, 80, 100, 120 or 150 micrograms powder for solution for injection in pre-filled pen, in combination with ribavirin (Rebetol®), 200mg capsules. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b__ViraferonPeg_plus_Rebetol__FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf\(2.2.2014\)eb](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b__ViraferonPeg_plus_Rebetol__FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf(2.2.2014)eb).
133. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf\(1.1.2014\)ec](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf(1.1.2014)ec).
134. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf\(1.1.2014\)ed](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf(1.1.2014)ed).
135. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106) (technology appraisal guidance 200). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50856/50856.pdf\(2.2.2014\)ee](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50856/50856.pdf(2.2.2014)ee).
136. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C (technology appraisal guidance 106). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf\(2.2.2014\)ef](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf(2.2.2014)ef).
137. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (technology appraisal guidance 75). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11524/32809/32809.pdf\(2.2.2014\)eg](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11524/32809/32809.pdf(2.2.2014)eg).
138. Boceprevir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_CUA_Victrelis_boceprevir_WZW-C_2012.10.31.pdf\(1.1.2014\)eh](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AW/090_AW_RK_4351_2_CUA_Victrelis_boceprevir_WZW-C_2012.10.31.pdf(1.1.2014)eh).
139. Analiza ekonomiczna do zlecenia 279/2014. leczenie Incivo (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/814-zlecenia-2014/zlc-279-2014/3911-279-2014-aw>.
140. Analiza ekonomiczna do zlecenia 089/2012. leczenie Incivo (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C. <http://aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012-2014/108-zlecenia-2012/zlc-089-2012/453-089-2012-aw>.

[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	103
[REDACTED]	[REDACTED]	104
[REDACTED]	[REDACTED]	109
[REDACTED]	[REDACTED]	109
Tabela 103. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	[REDACTED]	134
[REDACTED]	[REDACTED]	136
[REDACTED]	[REDACTED]	138
[REDACTED]	[REDACTED]	139
[REDACTED]	[REDACTED]	141
[REDACTED]	[REDACTED]	143
[REDACTED]	[REDACTED]	145
[REDACTED]	[REDACTED]	147
[REDACTED]	[REDACTED]	149
[REDACTED]	[REDACTED]	150
[REDACTED]	[REDACTED]	152
[REDACTED]	[REDACTED]	154

[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	159
[REDACTED]	161
[REDACTED]	163
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	170
[REDACTED]	172
[REDACTED]	174
[REDACTED]	177
[REDACTED]	178
Tabela 128. Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.....	180
[REDACTED].....	180
Tabela 130. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	205
Tabela 131. Dane dotyczące sprzedaży RBV w okresie od stycznia do listopada 2014 roku (dane NFZ).....	208
[REDACTED].....	209
[REDACTED].....	209
[REDACTED].....	210
[REDACTED].....	210
[REDACTED].....	211
[REDACTED].....	211
[REDACTED].....	212
Tabela 139. Odsetek pacjentów uzyskujących SVR dla schematu PR48	213
[REDACTED].....	213
[REDACTED].....	214
[REDACTED].....	214
[REDACTED].....	214

[REDACTED]	215
[REDACTED]	215
[REDACTED]	215
[REDACTED]	216
[REDACTED]	216
[REDACTED]	216
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	217
[REDACTED]	218
[REDACTED]	218
[REDACTED]	219
[REDACTED]	229
[REDACTED]	231
[REDACTED]	232
[REDACTED]	234
[REDACTED]	236
[REDACTED]	238
[REDACTED]	239
[REDACTED]	241
[REDACTED]	244
[REDACTED]	244
[REDACTED]	245
[REDACTED]	245
[REDACTED]	245
[REDACTED]	246
[REDACTED]	246
[REDACTED]	246
Tabela 172. Zestawienie uwzględnionych scenariuszy analizy wrażliwości.....		247
Tabela 173. Strategia wyszukiwania badań w języku polskim		248

Tabela 174. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE).....	249
Tabela 175. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej.....	249
Tabela 176. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE).....	252
Tabela 177. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR.....	252
Tabela 178. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE).....	254
Tabela 179. Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE).....	254
Tabela 180. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE).....	255
Tabela 181. Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA.....	255
Tabela 182. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	258

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu.....	28
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	251
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne).....	253

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 130.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w marcu 2015 roku (rozdział 3.8)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4, 15.2
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5 i 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 15.5.2, 15.7
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 4, 15.2
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 15.2
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.7, 15.5.3
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5 i 4
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 15.5.2, 15.5.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

15. ANEKS

15.1. Koszty rybawiryny

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

W rozważanym okresie w komunikatach DGL NFZ zaraportowano refundację 445 opakowań preparatu Rebetol 140 x 200 mg, 817 opakowań preparatu Copegus 168 x 200 mg oraz 6 opakowań preparatu Copegus 56 x 400 mg (Tabela 131). Tak niewielka liczba zrefundowanych opakowań RBV przy jednoczesnym szerokim zastosowaniu tego leku w terapii WZW C sugeruje, że umowy dostaw RBV w cenie interferonów, obowiązujące przed 2012 rokiem, nadal funkcjonują.

Średni koszt refundacji opakowania dla preparatu Rebetol wyniósł 2,53 zł, a dla preparatów Copegus odpowiednio 2,45 zł i 0 zł, podczas gdy urzędowe ceny tych preparatów wynoszą odpowiednio 1656 zł, 1987 zł oraz 1325 zł (Tabela 131).

Tabela 131.
Dane dotyczące sprzedaży RBV w okresie od stycznia do listopada 2014 roku (dane NFZ)

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

15.2. Wyniki w zakresie współczynników kosztów-użyteczności

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

15.3. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszym rozdziale znajdują się wyniki analizy ekonomicznej dla porównania ocenianej interwencji ze schematem opartym na interferonie pegylowanym i rybawirynie (PR48) stosowanym w subpopulacji pacjentów leczonych nieskutecznie interferonem. Interwencje porównywane w analizie, po uwzględnieniu dodatkowego schematu zestawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

15.3.1. Dane źródłowe dla dodatkowych porównań

Charakterystyka populacji, progresja choroby, śmiertelność, użyteczności stanów zdrowia, koszty

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

Efektywność interwencji

Efektywność schematu PR48 oceniono na podstawie wyników badania Scotto 2008 włączonego do analizy klinicznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Efektywność schematów zawierających sofosbuvir nie zmieniła się.

Tabela 139.
 Odsetek pacjentów uzyskujących SVR dla schematu PR48

Populacja	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów z SVR24	Źródło
	PR48	7/11	63,6%
	PR48	4/17	23,5%
	PR48	2/23	8,7%

Analiza efektywności klinicznej

Przerywanie terapii

Częstość przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niewystarczającej skuteczności (*futility rule*) oraz z innych przyczyn została określona przez autorów dostosowywanego modelu. Szczegółowe wyniki dla schematu PR48 w subpopulacji pacjentów leczonych nieskutecznie interferonem przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych w wyniku zastosowania schematu PR48 w subpopulacji pacjentów leczonych nieskutecznie interferonem przyjęto zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu. [Redacted]

15.3.2. Wyniki – analiza podstawowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono, w postaci tabelarycznej wyniki podstawowe analizy ekonomicznej dla porównania interwencji ocenianej ze schematem opartym na interferonie pegylowanym i rybawirynie (PR48) stosowanym w subpopulacji pacjentów leczonych nieskutecznie interferonem. Wyniki przedstawiono kolejno dla pacjentów z genotypem 2, 3 lub 4/5/6.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text 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]

15.3.3. Wyniki – probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono w postaci graficznej wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) dla porównania interwencji ocenianej oraz schematu opartego na interferonie pegylowanym i rybawirynie [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

15.3.5. Wyniki w zakresie współczynników kosztów użyteczności

W rozdziale przedstawiono zestawienie wyników analizy podstawowej w zakresie współczynników CUR. Dla celów porównawczych (wskazanie ceny progowej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CUR) zestawiono także wyniki dla porównania ocenianej interwencji z terapią objawową.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

15.4. Zestawienie scenariuszy analiz wrażliwości

Tabela 172.
Zestawienie uwzględnionych scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Parametry w modelu (arkusz)
1a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	DiscountRateCosts DiscountRateOutcomes (Discounting)
1b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
2	Wiek (TN: 46 lat, TE: 51 lat)	TN: 42 lata, TE: 42 lata	Dane z polskich badań dotyczących leczenia przeciwvirusowego	GT23TNIIAgeAtTreatment ^a GT23TNAgeAtTreatment ^a GT23TEOverallAgeAtTreatment ^a GT23TEIIAgeAtTreatment ^a GT1TNAgeAtTreatment ^a GT1TNIIAgeAtTreatment ^a (Patient characteristics)
3				
4a	Prawdopodobieństwo progresji: bez marskości wątroby → marskość wątroby (TN: 0,067, TE: 0,071)	Minimalna: TN: 0,059, TE: 0,062	Krańce 95% przedziału ufności	GT23NonCirrToCompCirr30yrs GT23NonCirrToCompCirr40yrs GT23NonCirrToCompCirr50yrs ^a GT1NonCirrToCompCirr30yrs GT1NonCirrToCompCirr40yrs GT1NonCirrToCompCirr50yrs ^a (TPs)
4b		Maksymalna: TN: 0,076, TE: 0,080		

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Parametry w modelu (arkusz)
5	Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów z SVR (0)	1% rocznie	Na podstawie Ng 2011	TPCompCirrSVRToCompCirr TPNonCirrSVRToNonCirr (Transition Matrices)
6	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC (na podstawie Weinmann 2014)	Na podstawie El-Serag 2011	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu	GT23HCCToDeath (TPs)
8	Koszty leków (ceny urzędowe)	Koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ	Realne koszty leków	RBVCostPerPack PEG2aCostPerPack PEG2bCostPerPack (Treatment costs)
9	Koszty RBV (uwzględnione w koszcie PegIFNα)	Koszt RBV naliczane osobno	Wykaz leków refundowanych	RBVCostPerPack ^b (Treatment costs)
10a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych	HSCostsInputs ^c (Health state costs (inputs))
10b		Na podstawie Orlewska 2003		
11	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu	(Utilities) ^c

15.5. Strategie wyszukiwania

15.5.1. Badania w języku polskim

Badań opublikowanych w języku polskim poszukiwano w celu scharakteryzowania polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW C, zidentyfikowania badań kosztowych, a także innych danych specyficznych dla warunków polskich. Przeszukania dokonano w dniu 3 lutego 2015 roku w bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [97] przy użyciu strategii przedstawionej w poniższej tabeli (Tabela 173).

Tabela 173.
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

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

15.5.2. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed (w tym MEDLINE) [67],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [116],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [117],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [118],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [98],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [119],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [120],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [68],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [121].

Przeszukanie przeprowadzono w dniach 4-5 lutego 2015. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. Z powodu niewielkiej liczby uzyskanych wyników, dokonano dodatkowego przeszukania w bazach agencji HTA (AOTM, NICE, PBAC, CEAR, SMC i CADTH) w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących TBV, BOC lub PegIFN α (leki stosowane w leczeniu WZW C w Polsce). Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 174, Tabela 175).

Tabela 174.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE)

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

Tabela 175.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a, b}							
		ISPOR ^d	PBAC	DARE ^e	CEAR	SMC	CADTH	AOTM ^c	NICE
1	sofosbuvir	14	13	18	0	4	10	3	11

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a, b}							
		ISPOR ^d	PBAC	DARE ^e	CEAR	SMC	CADTH	AOTM ^c	NICE
2	telaprevir	nd	46	nd	nd	6	15	2	21
3	boceprevir	nd	51	nd	nd	6	15	4	21
4	peginterferon alfa	nd	462	nd	nd	75	6	7	49
Data przeszukania		5 lutego 2015							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych;

b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami,

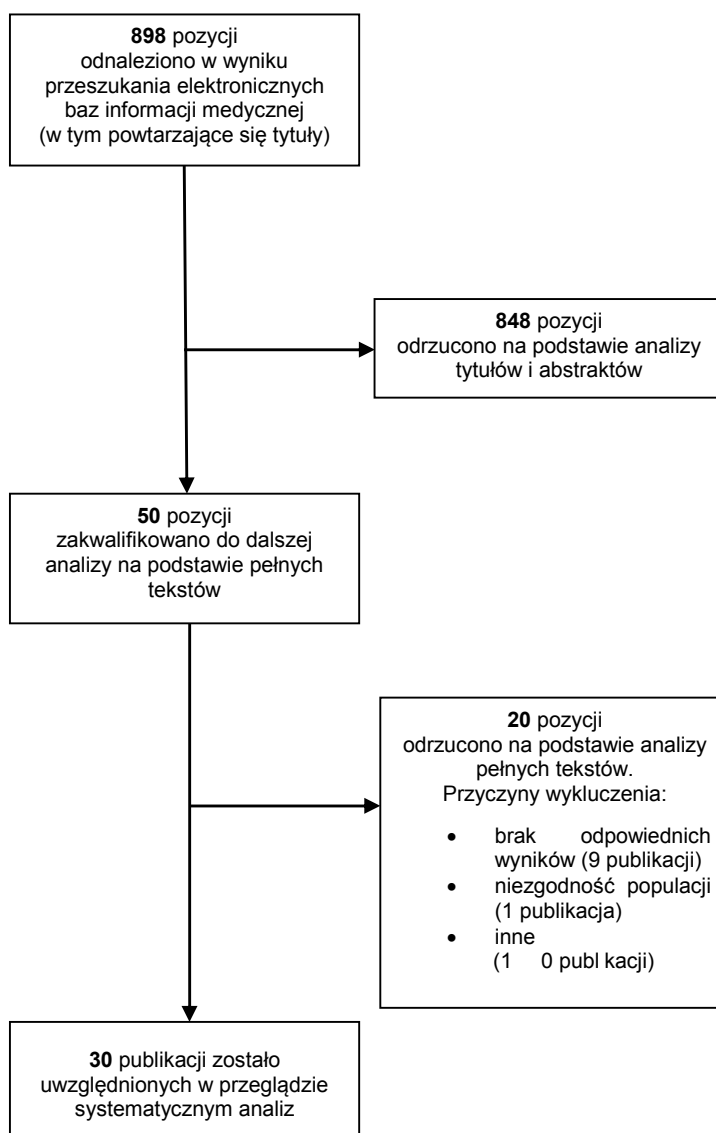
c) w polskojęzycznej bazie AOTM szukano wyrażen telaprevir i telaprevir oraz boceprevir i boceprevir;

d) wyszukiwanie zostało zawężone przez hasła „cost studies”; e) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

nd – nie dotyczy (nie przeprowadzono przeszukania)

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

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



15.5.3. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C przeszukano bazę PubMed (w tym bazę MEDLINE) [67] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*) [68]. Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 4 lutego 2015 roku.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 176).

Tabela 176.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE)

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

Tabela 177.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR

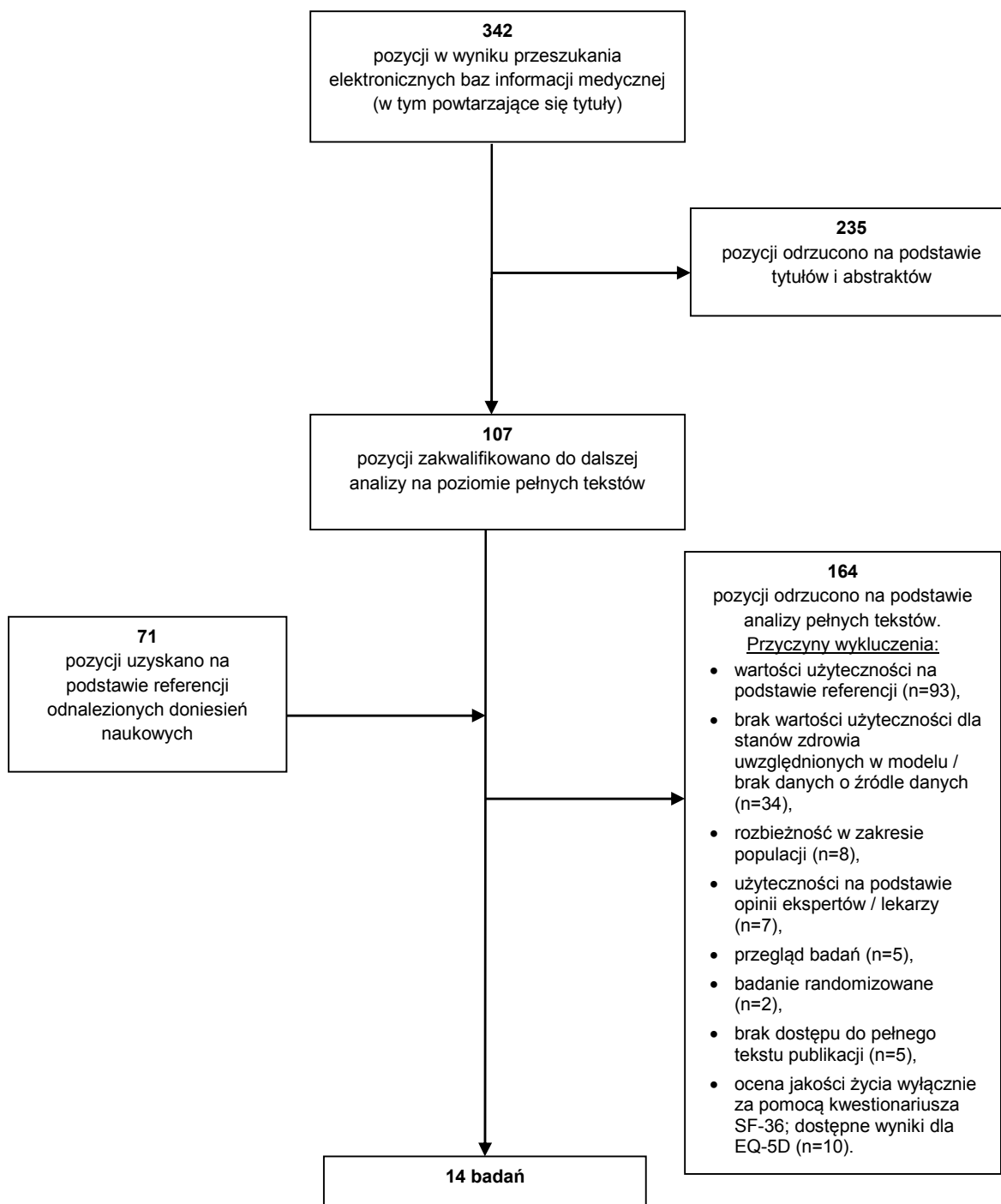
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	hepatitis c	99
#1	hcv	60
Data przeszukania: 4 lutego 2015		

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

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

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

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



15.5.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

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

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 56 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 5 publikacje (El Serag 2011 [59], Ollivier 2010 [60], Borie 2008 [61], Makarova 2013 [62], Weinmann 2014 [63]), które zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów.

Tabela 178.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE)

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

15.5.5. Progresja choroby u pacjentów z marskością

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 179). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 214 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 3 publikacje (Alazawi 2010 [47], Ng 2011 [43], Konerman 2014 [122]), które zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów.

Tabela 179.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE)

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

15.5.6. Progresja choroby u pacjentów z DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w

tym w bazie MEDLINE). Zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w kolejnej tabeli (Tabela 180).

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

Tabela 180.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed (w tym w bazie MEDLINE)

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

15.6. Parametry PSA

Tabela 181.
Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA

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

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
SOFUtilDecrementGT23TNO SOFUtilDecrementGT23TNI SOFUtilDecrementGT23TN SOFUtilDecrementGT23TEOverall SOFUtilDecrementGT23TEI SOFUtilDecrementGT23TE SOFUtilDecrementGT456TN	-0,073 / -0,188 ^a	0,01	Gamma	Spadek użyteczności – terapia SBV
SOCUtilDecrement	-0,160	0,053	Gamma	Terapia PEG2 – spadek użyteczności
DecompensatedCirrUtility	0,45	0,030	Beta	Niewyrównana marskość wątroby – użyteczność
HCCUtility	0,45	0,030	Beta	HCC – użyteczność
LiverTransplantUtility	0,45	0,030	Beta	LT – użyteczność
PostLiverTransplantUtility	0,67	0,030	Beta	Po LT – użyteczność
SVRUtilIncrement	0,05	0,045	Gamma	SVR – wzrost użyteczności
NonCirrNoTreatUtility	0,73	0,031	Beta	Brak marskości wątroby – użyteczność
CirrNoTreatUtility	0,55	0,053	Beta	Wyrównana marskość wątroby – użyteczność

a) w zależności od schematu leczenia (SR/SPR); b) w zależności od grupy pacjentów (TN/TE); NFZP – NFZ + pacjent

15.7. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 182.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Cure 2013 [111]	Wszystkie genotypy, pacjenci wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	SPR12 vs TPR SPR12 vs BPR SPR12 vs PR48 SR12 vs PR48 SR24 vs PR24 SR24 vs PR48	Model Markowa	80 lat z cyklem długości 3 tygodnie przez pierwsze dwa lata i rocznym w latach następnych	Wielka Brytania, płatnik publiczny	GT1 TN: SPR12 vs TVR Zyskane QALY: 0,4191 Zyskane LY: 0,2976 SPR12 vs BPR Zyskane QALY: 0,6199 Zyskane LY: 0,4327 SPR12 vs PR48 Zyskane QALY: 1,207 Zyskane LY: 0,8639 GT2 TN: SR12 vs PR24 Zyskane QALY: 0,6872 Zyskane LY: 0,5816 GT2 TE: SR12 vs PR48 Zyskane QALY: 0,5608 Zyskane LY: 0,4233 GT3 TN: SR24 vs PR24 Zyskane QALY: 0,7299 Zyskane LY: 0,1982 GT3 TE: SR24 vs PR48 Zyskane QALY: 0,4849 Zyskane LY: 0,3798 GT4/5/6 TN: SPR12 vs PR48 Zyskane QALY: 0,7673 Zyskane LY: 0,244	3,5%
Cure 2014 [123]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	SPR/S vs PR SPR/S vs BPR SPR/S vs TPR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Szwecja, perspektywa społeczna	Terapia SPR/S jest opłacalna w porównaniu z wszystkimi aktualnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi w Szwecji w wszystkich genotypach (1-3)	3%

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Leleu 2014 [124]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	SPR12 vs SOC	Model markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Francja, perspektywa społeczna	Ogólnie pacjenci, niezależnie od stopnia zwłóknienia: ICER: 16 278 € Pacjenci z zwłóknieniem F0: ICER: 40 653 € Pacjenci z zwłóknieniem F1: ICER: 31 348 € Pacjenci z zwłóknieniem F2: ICER: 17 651 € Pacjenci z zwłóknieniem F3: ICER: 11 359 € Pacjenci z zwłóknieniem F4: ICER: 12 080 €	2,5%
Novak 2014 [125]	Pacjenci z przewlekłym WZW C, genotypy 1-6	SPR vs SOC	Model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	dożywni, z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Holandia, perspektywa społeczna	Pacjenci z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: Zyskane QALY: 1,24 ICER: 8 377 € Pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii PR: Zyskane QALY: 2,63 ICER: 29 187 €	efekty zdrowotne – 1,5% koszty – 4%
San Miguel 2014 [113]	Pacjenci z przewlekłym WZW C	GT1: SPR12 vs PR48 SR24 vs PR48 SPR12 vs TT SR24 vs TT GT2: SR12 vs PR24/48 GT3: SPR12 vs PR24/48 SR24 vs PR24/48	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni z cyklem trzymiesięcznym	Hiszpania, płatnik publiczny	Pacjenci nieleczeni wcześniej z genotypem 1: SPR12 vs PR48: ICER: 26 281 € Zyskane QALY:1,57* SR24 vs PR48: ICER: 138 070 € Zyskane QALY:0,67* SPR12 vs TT: ICER: 24 135 € Zyskane QALY:0,71* SR24 vs TT: ICER: TT dominuje Zyskane QALY:-0,19* Pacjenci nieleczeni wcześniej z genotypem 2: SR12 vs PR24: ICER: 71 865 € Zyskane QALY:0,63* Pacjenci nieleczeni wcześniej z genotypem 3: SPR12 vs PR24: ICER: 35 341 € Zyskane QALY:1,29* SR24 vs PR24: ICER: 83 679 €	3% – koszty

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						Zyskane QALY:1,14* Pacjenci leczeni wcześniej z genotypem 2: SR12 vs PR48: ICER: 46 636 € Zyskane QALY:0,88* Pacjenci leczeni wcześniej z genotypem 3: SPR12 vs PR48: ICER: 39 387 € Zyskane QALY:1,08* SR24 vs PR48: ICER: 108 258 € Zyskane QALY:0,86*	
PBAC SOF submission 2014 [126]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1-6	SPR vs TT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywni z cyklem rocznym	Australia	ICER: 45 000 - 75 000	5%
ERG Report 2014 – Sofosbuvir [114]	Pacjenci przewlekłym WZW C z genotypem 1-6	GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: PR48 vs TPR PR48 vs BPR PR48 vs SPR12 GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SPR24 GT2, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: PR24 vs SR12 GT2, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SR12 GT2, leczeni	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywni z cyklem rocznym (pierwsze 2 lata z cyklem trzymiesięcznym)	Wielka Brytania, Płatnik publiczny (NHS) + społeczna (PPS, Personal Social Services)	GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: TPR vs PR48: Zyskane QALY: 0,8 ICER: 16 587 £ BPR vs PR48: Zyskane QALY: 0,6 ICER: 23 360 £ SPR12 vs PR48: Zyskane QALY: 1,3 ICER: 14 930 £ GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SPR24 vs NT: Zyskane QALY: 1,3 ICER: 49 249 £ GT2, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SR12 vs PR24: Zyskane QALY: 0,6 ICER: 46 324 £ GT2, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR12 vs NT: Zyskane QALY: 2,5	3,5%

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: NT vs PR48 NT vs SR12				ICER: 8 154 £ GT2, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: PR48 vs NT: Zyskane QALY: 0,9 ICER: 3 778 £	
		GT2, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SR12				SR12 vs NT: Zyskane QALY: 2,3 ICER: 9 274 £ GT2, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR:	
		GT3, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: PR24 vs SPR12				SR12 vs NT: Zyskane QALY: 2,4 ICER: 8 591 £ GT3, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR:	
		GT3, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SR24				SPR12 vs PR24: Zyskane QALY: 1,2 ICER: 20 613 £ GT3, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR:	
		GT3, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: NT vs PR48 NT vs SPR12				SR24 vs NT: Zyskane QALY: 2,6 ICER: 21 478 £ GT3, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR:	
		GT3, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SR24				PR48 vs NT: Zyskane QALY: 0,9 ICER: 3 037 £	
		GT3, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: NT vs SR24				SPR12 vs NT: Zyskane QALY: 2,3 ICER: 8 557 £ GT3, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR:	
		GT4/5/6, nieleczeni wcześniej: PR48 vs SPR12				SR24 vs NT: Zyskane QALY: 2,1 ICER: 28 569 £ GT4/5/6, nieleczeni wcześniej:	
						SPR12 vs PR48: Zyskane QALY: 0,9	

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						ICER: 26 797 £	
SMC 964/14 [127]	Pacjenci przewlekłym WZW C z genotypem 1-6	<p>GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR SPR12 vs TPR SPR12 vs BPR</p> <p>GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT</p> <p>GT2, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SR12 vs PR</p> <p>GT2, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR12 vs NT</p> <p>GT2, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SR12 vs PR</p> <p>GT2, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR12 vs NT</p> <p>GT3, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR:</p>	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywnotni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	<p>GT1, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR: ICER: 15 351 £ SPR12 vs TPR: ICER: 12 167 £ SPR12 vs BPR: ICER: 7 539 £</p> <p>GT1, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT: ICER: 50 973 £</p> <p>GT2, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SR12 vs PR: ICER: 48 051 £</p> <p>GT2, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR12 vs NT: ICER: 8 593 £</p> <p>GT2, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SR12 vs PR: ICER: 13 198 £</p> <p>GT2, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR12 vs NT: ICER: 9 045 £</p> <p>GT3, nieleczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR: ICER: 21 372 £ SR24 vs PR: ICER: 48 280 £</p> <p>GT3, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT: ICER: 22 324 £</p> <p>GT3, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR: ICER: 12 842 £ SR24 vs PR: ICER: 50 605 £</p> <p>GT3, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT: ICER: 29 642 £</p> <p>GT4/5/6, nieleczeni wcześniej: SPR12 vs PR: ICER: 27 981 £</p>	-

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		SPR12 vs PR SR24 vs PR GT3, nieleczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT GT3, leczeni wcześniej, z brakiem przeciwwskazań do terapii PR: SPR12 vs PR SR24 vs PR GT3, leczeni wcześniej, z przeciwwskazaniami do terapii PR: SR24 vs NT GT4/5/6, nieleczeni wcześniej: SPR12 vs PR					
SMC 742/11 [128]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z GT1	T12PR48 vs PR48	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne: 10,478 £ Zyskane QALY: 1,11 ICER: 9,440 £	-
SMC 743/11 [129]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	T12PR48 vs PR48	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne: 11 478 £ Zyskane QALY: 0,81 ICER: 14 230 £	-

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 722/11 [130]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożycotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci F0–F3 Koszty inkrementalne: 14 787 £ Zyskane QALY: 1,923 ICER: 7 690 £ Pacjenci F4 Koszty inkrementalne: 7 460 £ Zyskane QALY: 5,46 ICER: 1 368 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie Koszty inkrementalne: 18 515 £ Zyskane QALY: 2,3 ICER: 8 042 £	–
SMC 723/11 [131]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożycotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci F0–F3 Koszty inkrementalne: 8 712 £ Zyskane QALY: 0,991 ICER: 8 800 £ Pacjenci F4 Koszty inkrementalne: 17 949 £ Zyskane QALY: 1,531 ICER: 11 722 £	–
SMC 561/09 [112]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2aR vs SC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożycotni	Szkocja, płatnik publiczny	Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie z genotypem 1 Koszty inkrementalne: 1 902 £ Zyskane QALY: 0,66 ICER: 2 898 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie z genotypem innym niż 1 Koszty inkrementalne: 656 £ Zyskane QALY: 1,06 ICER: 619 £	–
SMC 488/08 [132]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2bR vs SOC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożycotni	Szkocja, płatnik publiczny	Wszyscy pacjenci ICER : 11 389 £ Pacjenci z genotypem 1 ICER : 17 676 £ Pacjenci z genotypem 2–4 ICER : 4 205 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER : 17 358 £	–

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA252 2012 [133]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i pacjenci wcześniej nieleczeni, genotyp 1	TPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej nieleczeni Koszty inkrementalne: 11 430 £ Zyskane QALY: 0,84 ICER: 13 553 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii Koszty inkrementalne: 10 195 £ Zyskane QALY: 1,17 ICER: 8 688 £	3,5%
NICE TA253 2012 [134]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i pacjenci wcześniej nieleczeni, genotyp 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej nieleczeni: Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 10 570 £ Zyskane QALY: 0,91 ICER: 11 601 £ Pacjenci F0–F3 ICER: 10 565 £ Pacjenci z odpowiedzią na leczenie ICER: 8 880 £ Pacjenci F4 ICER: 246 958 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 5 478 £ Zyskane QALY: 2,00 ICER: 2 909 £ Pacjenci F0–F3 ICER: 3 327 £ Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER: 4 817 £ Pacjenci F4 ICER: 817 £	–
NICE TA200 2010 [135]	Genotypy 1–4	P2aR48 vs PR24 P2aR vs BSC P2bR48 vs P2bR24 P2bR vs BSC	analiza kosztów użyteczności	–	Wielka Brytania, płatnik publiczny	MODEL PRODUCENTA LEKU P2aR48 vs P2aR24 Genotyp 1 i 4: ICER: 15 472 £ Genotyp 2 i 3: ICER: 2 719 £ Pacjenci wcześniej leczeni: Pacjenci z nawrotem choroby P2aR vs BSC ICER: dominacja P2aR Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze	–

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 3 334 £ Genotyp 2-4 ICER: 809 £</p> <p>MODEL NICE Pacjenci z niską początkową wiremią i szybką odpowiedzią wirusologiczną Genotyp 1: P2aR48 vs P2aR24 Zyskane QALY: 0,08 – 0,14 ICER: 34 510 £ – 64 880 £ P2bR48 vs P2bR24 ICER: dominacja P2bR24 Genotyp 2 i 3: P2aR16 vs P2aR24 ICER: dominacja P2aR16 Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 52 587 £ Genotyp 2-4 ICER: 10 926 £ Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii P2bR vs BSC Genotyp 1 i 4 ICER: 23 912 £ Genotyp 2 i 3 ICER: 7 681 £</p>	
NICE TA106 2006 [136]	genotyp 1, genotyp inny niż 1, każdy rodzaj genotypu	P2aR vs BSC P2bR vs BSC P2a vs BSC P2b vs BSC	analiza kosztów użyteczności	–	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>Pacjenci z genotypem 1: P2aR vs BSC ICER: 6 900 £ P2bR vs BSC ICER: 4 700 £ Pacjenci z genotypem innym niż 1: P2aR vs BSC ICER: 10 300 £ P2bR vs BSC ICER: 8 300 £ Wszystkie genotypy: P2a vs BSC</p>	efekty zdrowotne – 1,5% koszty – 6%

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						ICER: 3 000 £ P2b vs BSC ICER: 2 300 £	
NICE TA75 2004 [137]	Wszystkie genotypy	PR48 vs IR48 PR24 vs PR48 P48 vs I48	analiza kosztów użyteczności	30 lat	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Genotyp 1 PR48 vs IR48 ICER: 4 000 £ – 11 000 £ PR48 vs PR24 ICER: 15 000 £ – 19 000 £ P48 vs I48 ICER: 19 000 £ Genotyp inny niż 1 PR48 vs PR24 ICER: 69 000 £ – różnica QALY ujemna Genotyp 2–3 PR48 vs IR48 ICER: 7 000 £ – 38 000 £ P48 vs I48 ICER: 7 000 £ Genotyp 4–6 PR48 vs IR48 ICER: 9 000 £ P48 vs I48 ICER: 2 000 £	–
Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012 (AOTM) [138]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i zwłóknieniem ≥F2, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem ≥F2	PR4/PRB24 + PR20 vs PR 48 PR4/PRB44 vs PR 48 PR4/PRB32 + PR12 vs PR 48	analiza kosztów- użyteczności, model Markowa	dożywni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny	Populacja TN PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 12,81 vs 11,53 Zyskane QALY: 1,28 LY: 18,24 vs 17,46 Zyskane LY: 0,78 ICER: 44 752 zł ICER: 73 725 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,87 vs 11,53 Zyskane QALY: 1,34 LY: 18,29 vs 17,46 Zyskane LY: 0,82 ICER: 81 736 zł ICER: 133 201 zł Populacja TE PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 12,42 vs 10,60 Zyskane QALY: 1,82	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						LY: 18,00 vs 16,86 Zyskane LY: 1,14 ICER: 39 461 zł ICER: 62 996 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,78 vs 10,60 Zyskane QALY: 2,18 LY: 18,23 vs 16,86 Zyskane LY: 1,37 ICER: 49 386 zł ICER: 78 714 zł Populacja TN z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i zwióknieniem ≥F2 PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 11,71 vs 10,15 Zyskane QALY: 1,56 LY: 17,41 vs 16,39 Zyskane LY: 1,02 ICER: 34 680 zł ICER: 52 946 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 11,93 vs 10,15 Zyskane QALY: 1,78 LY: 17,56 vs 16,39 Zyskane LY: 1,17 ICER: 58 916 zł ICER: 89 431 zł Populacja TE ze zwióknieniem ≥F2 PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 11,91 vs 9,79 Zyskane QALY: 2,12 LY: 17,54 vs 16,11 Zyskane LY: 1,43 ICER: 32 018 zł ICER: 47 453 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,34 vs 9,79 Zyskane QALY: 2,55 LY: 17,83 vs 16,11 Zyskane LY: 1,72 ICER: 40 445 zł ICER: 59 898 zł	

Praca	Populacja	Terapie ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia 279/2014 (AOTM) [139]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem IL 28 C/T, pacjenci wcześniej nieleczeni ze zwłóknieniem ≥F2, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii ze zwłóknieniem ≤F1	T12PR24/48 vs PR48	analiza kosztów-użyteczności, model Markowa	dożywni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny, płatnik publiczny + pacjent	Genotyp 1, TN, IL 28 C/T TBV+PR vs PR ICER: 52528 (47478) Różnica kosztów: 83986 (75912) Zyskane QALY 1,599 Genotyp 1, TN, ≥F2 TBV+PR vs PR ICER: 93623 (88590) Różnica kosztów: 92889 (87895) Zyskane QALY 0,992 Genotyp 1, Te, ≤F1 TBV+PR vs PR ICER: 99801 (94037) Różnica kosztów: 93114 (87737) Zyskane QALY 0,933	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%
Analiza ekonomiczna do zlecenia 089/2012 (AOTM) [140]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	T12PR24/48 vs PR48	analiza kosztów-użyteczności, model Markowa	dożywni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny, płatnik publiczny + pacjent	–	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

a) S – sofosbuwir; T – telaprewir; B – boceprewir; P – peginterferon α; R – rybawiryna; I – interferon; SOC – Standardowa Opieka Specjalistyczna (*Standard Care*), BSC – Najlepsze Leczenie Objawowe (*Best Supportive Care*)
12, 24, 48 – czas trwania terapii (w tygodniach)

* – obliczenia własne na podstawie wyników analizy