

ANALIZA EKONOMICZNA

DAKLATASWIR W SKOJARZENIU Z INNYM DOUSTNYM LEKIEM PRZECIWWIRUSOWYM W TERAPII PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

UZUPEŁNIENIE

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 5 marca 2015

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Korekta językowa:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	18
1.1. Cel	18
1.2. Problem zdrowotny	20
1.3. Interwencja oceniana	22
1.3.1. Daklataswir	22
1.3.2. Doustny lek przeciwwirusowy stosowany w skojarzeniu z daklataswirem	22
1.4. Komparatory	23
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	24
2. METODYKA	27
2.1. Technika analityczna	27
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	30
2.7. Efekty zdrowotne	31
2.8. Koszty	33
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	34
2.10. Dyskontowanie	35
2.11. Korekta połowy cyklu	35
2.12. Próg opłacalności	35
2.13. Analiza wrażliwości	36
3. DANE ŹRÓDŁOWE	38
3.1. Charakterystyka populacji	38
3.1.1. Wiek	39
3.1.2. Odsetek mężczyzn	40
3.1.3. Masa ciała	41
3.1.4. Włóknienie wątroby	42
3.2. Efektywność interwencji	43

3.3.	Działania niepożądane.....	45
3.4.	Progresja choroby.....	46
3.4.1.	Włóknienie wątroby.....	47
3.4.2.	Niewyrównana marskość wątroby.....	48
3.4.3.	Rak wątrobowokomórkowy.....	50
3.4.4.	Przeszczep wątroby.....	52
3.4.5.	Podsumowanie.....	53
3.5.	Czas trwania terapii.....	53
3.5.1.	Przerywanie terapii z powodu działań niepożądanych.....	53
3.5.2.	Czas trwania terapii w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	54
3.6.	Śmiertelność.....	57
3.6.1.	Śmiertelność ogólna.....	57
3.6.2.	Niewyrównana marskość wątroby.....	59
3.6.3.	Rak wątrobowokomórkowy.....	59
3.6.4.	Przeszczep wątroby.....	61
3.6.5.	Podsumowanie.....	62
3.7.	Użyteczności stanów zdrowia.....	62
3.8.	Koszty.....	72
3.8.1.	Koszty leków.....	72
3.8.2.	Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych.....	76
3.8.3.	Koszty stanów zdrowia.....	80
3.8.4.	Koszty monitorowania i diagnostyki.....	83
4.	WYNIKI.....	86
4.1.	Wyniki kliniczne.....	86
4.1.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	86
4.1.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną.....	87
4.1.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	87
4.2.	Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	88
4.2.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	88
4.2.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną.....	89
4.2.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	90
4.3.	Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	91
4.3.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	91

4.3.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną.....	93
4.3.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	94
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	96
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	96
5.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	98
5.2.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	98
5.2.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną.....	102
5.2.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	105
5.3.	Wyniki bez RSS	106
5.3.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	106
5.3.2.	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną.....	109
5.3.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	112
5.4.	Podsumowanie.....	113
6.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	116
6.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	116
6.1.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	116
6.1.2.	Pacjenci uprzednio leczeni.....	122
6.1.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	126
6.2.	Wyniki bez RSS	128
6.2.1.	Pacjenci uprzednio nieleczeni.....	128
6.2.2.	Pacjenci uprzednio leczeni.....	134
6.2.3.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	138
7.	WALIDACJA.....	140
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	145
9.	OGRANICZENIA.....	153
10.	DYSKUSJA	154
11.	BIBLIOGRAFIA	159
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	165

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	170
14. ANEKS	173
14.1. Wyniki w zakresie współczynników kosztów użyteczności	173
14.2. Progresja u pacjentów z marskością wątroby i SVR	175
14.3. Koszt rybawiryny	176
14.4. Strategie wyszukiwania	178
14.4.1. Badania w języku polskim	178
14.4.2. Analizy ekonomiczne	178
14.4.3. Użyteczności	180
14.4.4. Śmiertelność pacjentów z HCC	182
14.4.5. Progresja choroby u pacjentów z marskością	182
14.4.6. Progresja choroby u pacjentów z DC	183
14.5. Parametry uwzględnione w analizie	184
14.6. Parametry PSA	191
14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne	199

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOC	Boceprewir
BPR	Trójlekowy schemat leczenia z boceprewirem
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Wyrównana marskość wątroby (Compensated cirrhosis)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DAA	Czynniki bezpośrednio działające na wirusa (<i>Direct Acting Antiviral Agents</i>)
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
DCV	Daklataswir, terapia oparta na daklataswirze (<i>Daclatasvir</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
F0 – F4	Stopnie włóknienia wątroby
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

(Incremental cost-utility ratio)

LT	Przeszczep wątroby <i>(Liver transplant)</i>
LY	Lata życia <i>(Life years)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFNα	Interferon pegylowany alfa <i>(Peginterferon alpha)</i>
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PR	terapia peginterferonem alfa i rybawiryną
PR48	48 tygodniowy schemat leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości <i>(Probabilistic Sensitivity Analysis)</i>
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-adjusted life years)</i>
RBV	Rybawiryna <i>(Ribavirin)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>(Risk sharing scheme)</i>
SBV	Sofosbuwir <i>(Sofosbuvir)</i>
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained virologic response)</i>
TPR	Trójlekowy schemat leczenia z telaprewirem
TVR	Telaprewir <i>(Telaprevir)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

WZW C Wirusowe zapalenie wątroby typu C

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza[®], DCV) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej na daklataswirze oraz alternatywnych sposobów leczenia.

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest daklataswir (Daklinza[®]) stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty -HCV. [REDACTED]

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 podtyp 1b z włóknieniem wątroby w stopniu $\geq F2$ w skali 5-cio stopniowej (F0-F4).

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopniem włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby $\geq F2$, a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Analizowana populacja obejmuje trzy podgrupy pacjentów:

- uprzednio nieleczonych,
- uprzednio leczonych nieskutecznie pegylowanym interferonem i rybawiryną,
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

W zależności od rozważanej podgrupy komparatory dla terapii opartej na daklataswirze będą się różnić. Poniżej przedstawiono rozważane populacje wraz ze stosowanymi w nich aktualnie schematami leczenia, stanowiącymi komparatory dla ocenianej interwencji:

- w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych komparatory stanowią:
 - peginterferon + rybawiryna (PR),
 - boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR),
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR),
- w populacji pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną komparatory stanowią:
 - boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR),
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR),
- w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu komparatorem jest:
 - terapia objawowa.

W ramach analizy ekonomicznej zaadaptowany został model farmakoekonomiczny przewlekłego WZW C, będący rozbudowanym skoroszytem kalkulacyjnym opracowanym z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel[®]. Narzędzie to jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby i towarzyszących jej powikłań w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu rocznego. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono dostosowanie modelu w zakresie kosztów: leków, monitorowania terapii, działań niepożądanych oraz stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Koszty leków zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia 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 roku. Koszty monitorowania uzyskano z najnowszego zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). Wartości pozostałych kategorii kosztowych, tj. leczenie działań niepożądanych oraz koszty przypisane do stanu zdrowia uzyskano na podstawie polskich badań kosztowych oraz przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia. Adaptacja modelu uwzględniała również jego przystosowanie do specyfiki proponowanego programu lekowego w zakresie charakterystyk pacjentów. Ponadto na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej określono skuteczność porównywanych schematów, częstość przerywania terapii oraz występowania działań niepożądanych. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu, charakterystyki początkowe pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia ustalono na podstawie systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy zostały przedstawione w dożywotnim horyzoncie czasowym w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS. Roczne stopy dyskontowe zostały przyjęte na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wyniki analizy uzyskano w zakresie: odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), kosztów leczenia, oczekiwanego przeżycia (LY), oczekiwanego przeżycia skorygowanego jakością (QALY), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), a także cen progowych. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości w celu oceny niepewności uzyskanych wyników.

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych odsetek pacjentów z **SVR** wyniósł [REDACTED] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] **49%** dla schematu PR48, **65%** dla schematu BPR i **78%** dla schematu TPR. Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą **1,87 QALY** dla porównania terapii opartej na DCV z terapią PR48, **1,13 QALY** dla porównania ze schematem BPR i **0,59 QALY** dla porównania ze schematem TPR oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio **1,73 LY**, **1,05 LY** i **0,51 LY**.

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, odsetek pacjentów z **SVR** wyniósł [REDACTED] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] **65%** dla schematu BPR i **69%** dla schematu TPR. Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą **0,70 QALY** dla porównania DCV ze schematem BPR i **0,61 QALY** dla porównania ze schematem TPR oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio **0,59 LY** i **0,46 LY**.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla porównania terapii opartej na DCV z terapią objawową w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, odsetek pacjentów z odpowiedzią **SVR** wyniósł [REDACTED] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i **0%** dla terapii objawowej. Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą **3,64 QALY** oraz różnicę w długości życia wynoszącą **3,57 LY**.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych **różnica w kosztach** z uwzględnieniem RSS dla porównania DCV z PR48, TPR i BPR wyniosła odpowiednio [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** dla porównania DCV z PR48 z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED] a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów – [REDACTED]. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia oparta na DCV [REDACTED] nad TPR i BPR – jest tańsza i bardziej skuteczna. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] dla porównania z TPR i [REDACTED] dla porównania z BPR (bez względu na rozważaną perspektywę).

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, **całkowite koszty** związane z terapią opartą na daklataswirze w skojarzeniu z [REDACTED] były o [REDACTED] z perspektywy NFZ i o [REDACTED] z perspektywy wspólnej w przypadku porównania z terapią telaprewirem i

odpowiednio o [REDACTED] w przypadku porównania z terapią zawierającą boceprewir. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia oparta na DCV [REDACTED] **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla obu porównań.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, **różnica w kosztach całkowitych** terapia oparta na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] vs terapia objawowa wynosiła [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów, a **inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności** – [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Tabela 1.
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

Populacja	Komparator	SVR DCV	SVR komparator	SVR - różnica	QALY – różnica	LY – różnica	Koszty – różnica	ICUR	Cena progowa
Perspektywa płatnika publicznego									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%	■	1,87	1,73	■	■	■
	TPR	■	78%	■	0,59	0,51	■	■	■
	BPR		65%	■	1,13	1,05	■	■	■
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	■	69%	■	0,61	0,46	■	■	■
	BPR		65%	■	0,70	0,59	■	■	■
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa	■	0%	■	3,64	3,57	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%	■	1,87	1,73	■	■	■
	TPR	■	78%	■	0,59	0,51	■	■	■
	BPR		65%	■	1,13	1,05	■	■	■
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	■	69%	■	0,61	0,46	■	■	■
	BPR		65%	■	0,70	0,59	■	■	■
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa	■	0%	■	3,64	3,57	■	■	■

DCV – 24-tygodniowa terapia opartej na daklataswirze; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę; BPR – schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; TPR – schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych **różnica w kosztach całkowitych** pomiędzy terapią opartą na DCV w skojarzeniu z █████ a schematami PR48, BPR i TPR wyniosła odpowiednio **252 tys. zł, 174 tys. zł i 170 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **247 tys. zł, 171 tys. zł i 168 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** z perspektywy NFZ wyniósł **135 tys. zł** dla porównania terapii opartej na DCV z PR48, **285 tys. zł** dla porównania z TPR i **155 tys. zł** dla porównania z BPR. ICUR z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów został oszacowany na **132 tys. zł, 283 tys. zł i 152 tys. zł** dla porównania terapii opartej na DCV z PR48, TPR i BPR odpowiednio. **Prawdopodobieństwa opłacalności** terapii opartej na DCV wynoszą odpowiednio **35,5%, 0,0% i 20,9%** z perspektywy NFZ i **36,9%, 0,0% i 24,0%** z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną **całkowite koszty** związane z terapią opartą na daklataswirze w skojarzeniu z █████ były **o 166 tys. zł wyższe** z perspektywy NFZ i **o 164 tys. zł wyższe** z perspektywy wspólnej w przypadku porównania z terapią telaprewirem i odpowiednio **o 142 tys. zł i 140 tys. zł wyższe** w przypadku porównania z terapią zawierającą boceprewir. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** z perspektywy płatnika publicznego wyniósł **270 tys. zł** dla porównania DCV z TPR i **201 tys. zł** dla porównania z BPR, a **ICUR** z perspektywy NFZ i pacjentów – **267 tys. zł i 198 tys. zł** odpowiednio. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV dla porównania z TPR wynosi **0%** z perspektywy NFZ i **0%** z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów, a dla porównania z BPR – **5,4% i 5,7%** odpowiednio.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, **różnica w kosztach całkowitych** między terapią opartą DCV w skojarzeniu z █████ a terapią objawową wynosiła **263 tys. zł** z perspektywy NFZ i **253 tys. zł** z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów, a **ICUR** – **72 tys. zł i 70 tys. zł** odpowiednio. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii opartej na DCV wynosi **81,3%** z perspektywy NFZ i **82,4%** z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Tabela 2.
Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Populacja	Komparator	SVR DCV	SVR komparator	SVR - różnica	QALY – różnica	LY – różnica	Koszty – różnica	ICUR	Cena progowa
Perspektywa płatnika publicznego									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%	■	1,87	1,73	252 242 zł	135 212 zł	37 510,77 zł
	TPR	■	78%	■	0,59	0,51	169 579 zł	285 330 zł	26 994,50 zł
	BPR		65%	■	1,13	1,05	174 376 zł	154 761 zł	35 922,02 zł
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	■	69%	■	0,61	0,46	165 586 zł	269 681 zł	28 173,09 zł
	BPR		65%	■	0,70	0,59	141 592 zł	201 400 zł	33 345,12 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa	■	0%	■	3,64	3,57	263 371 zł	72 390 zł	67 826,21 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%	■	1,87	1,73	247 172 zł	132 494 zł	38 279,60 zł
	TPR	■	78%	■	0,59	0,51	168 086 zł	282 819 zł	27 220,82 zł
	BPR		65%	■	1,13	1,05	171 306 zł	152 036 zł	36 387,59 zł
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	■	69%	■	0,61	0,46	163 965 zł	267 041 zł	28 415,15 zł
	BPR		65%	■	0,70	0,59	139 521 zł	198 454 zł	33 654,38 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa	■	0%	■	3,64	3,57	252 896 zł	69 511 zł	69 406,07 zł

DCV – 24-tygodniowa terapia opartej na daklataswirze; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę; BPR – schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; TPR – schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Zgodnie z przeprowadzoną jednokierunkową analizą wrażliwości, największy wpływ na uzyskane wyniki miała zmiana dyskontowania, uwzględnienie progresji pacjentów z marskością wątroby po uzyskaniu SVR, uwzględnienie kosztów komparatorów zgodnych z aktualnym komunikatem NFZ, źródło kosztów stanów zdrowia, przyjęcie charakterystyk początkowych pacjentów zgodnych z alternatywnymi źródłami oraz dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych – uwzględnienie danych dotyczących skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] z terapią TPR.

■ Wnioski końcowe

Terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] charakteryzuje się znacząco wyższą skutecznością od uwzględnionych w analizie komparatorów. Wyższa skuteczności ocenianej terapii przekłada się na uzyskane w ramach obliczeń analizy wyższe wyniki w zakresie generowanych lat życia oraz lat życia skorygowanych jego jakością.

W przypadku braku uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka terapia oparta na daklataswirze jest opłacalna (efektywna kosztowo) w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu dla porównania z terapią objawową (ICUR 70–72 tys. zł przy progu opłacalności 119 577 zł).

W przypadku pozostałych populacji terapia oparta na daklataswirze jest skuteczniejsza i droższa od aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych.

Przy uwzględnieniu porozumienia o podziale ryzyka terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] terapią trójlekową zawierającą telaprewir lub boceprewir, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną. Oznacza to, że terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] od terapii opartej na telaprewirze lub boceprewirze. W przypadku porównania daklataswiru z terapią interferonem pegylowanym i rybawiryną (populacja pacjentów uprzednio nieleczonych) oraz z terapią objawową (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu), oceniana interwencja ta jest [REDAKTOWANE]

■ Podsumowanie

Podsumowując, aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłego WZW C w Polsce wydaje się być niewystarczająca, w związku z czym konieczne staje się zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii. Potrzeba ta wydaje się być szczególnie istotna w przypadku pacjentów z rozważanej populacji docelowej. Oceniana terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] w populacji chorych z HCV GT1b jest terapią skuteczniejszą od aktualnie dostępnych schematów leczenia, charakteryzującą się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS [REDAKTOWANE] terapii opartej na daklataswirze w porównaniu z rozważanymi komparatorami. Wydaje się zatem, że oceniana interwencja jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia przewlekłego WZW C w Polsce, mającego istotne znaczenie zarówno epidemiologiczne, kliniczne jak i ekonomiczne. Zastosowanie ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zarażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C).

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

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 podtyp 1b, z włóknieniem wątroby w stopniu \geq F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4):

- uprzednio nieleczeni,
- uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopniem włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby \geq F2, a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

Interwencja

Interwencją ocenianą jest daklataswir stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV.

Daklataswir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). Lek ten hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. Daklataswir jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komparatory

Populacja	Komparator
Pacjenci uprzednio nieleczeni	peginterferon + rybawiryna (PR)
	telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
	boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
	boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	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),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa (cena zbytu netto).

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C klasyfikowane według ICD–10 do kodu B18.2, to choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy wyróżniająca się zmianami wątroby o charakterze martwiczo–zapalnym związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). Przewlekłe WZW C jest następstwem ostrej WZW C, która nie uległa spontanicznej remisji. [1]

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój przewlekłego WZW C jest wirus HCV. Do zakażenia wirusem może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania czy podczas przyjmowania narkotyków. Wirus HCV głównie namnaża się w komórkach wątroby, ale stwierdzono również obecność replikatywnej formy wirusa w innych komórkach i narządach, m.in. komórkach dendrytycznych i limfocytach B, trzustce, mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie. Pozawątrobowe lokalizacje wirusa mogą stanowić potencjalne rezerwuary jego cząsteczek. [1]

Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa HCV (cyfry 1–6) W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy oznaczone literami a, b, c. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [1]

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. bioptatu) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są także metody nieinwazyjne obejmujące metody laboratoryjne np. wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test na markery AST, liczbę płytek krwi oraz globulinę- γ) czy FibroTest (biochemiczny test na alfa-2-makroglobulinę, haptoglobinę, apolipoproteinę A1, gamma-glutamylotranspeptydazę (GGT), bilirubinę całkowitą i ALT), jak i obrazowe obrazowania wątroby: USG wątroby, elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*). W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skale Scheuer'a i METAVIR określające stopień włóknienia w 5-stopniowej skali F0–F4. [1]

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 15% do 45% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską, brak koinfekcji HIV czy genotyp IL28B CC. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest inauguracja leczenia przeciwwirusowego. [1]

Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu WZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek masy ciała, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Niemniej, choroba w tej fazie jest progresywna i na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom mięszu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej, powodując bliznowacenie organu. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, nadciśnienie wrotne, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany prowadzą do marskości wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w mięszu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. Marskość wątroby przyczynia się do powstania raka wątrobowokomórkowego. [1]

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anti-HCV u 0,9%–1,9% Polaków. Badania te potwierdziły obecność HCV RNA we krwi, wskazującą na aktywne

zakażenie, u 0,6% osób. Zatem u około 200 000 dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych HCV nie jest świadoma obecności zakażenia. [1]

Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [1]

1.3. Interwencja oceniana

Interwencją ocenianą jest terapia doustna oparta na daklataswirze w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV.

1.3.1. Daklataswir

Daklataswir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). Lek ten hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. Daklataswir jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych.

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza®). W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV.

Szczegółowa charakterystyka daklataswiru przedstawiona została w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [1].

1.3.2. Doustny lek przeciwwirusowy stosowany w skojarzeniu z daklataswirem

Oceniany w niniejszej analizie daklataswir może być stosowany w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4. Komparatory

Obecnie daklataswir nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia przewlekłego WZW C [2] pacjenci otrzymują terapię dwulekową opartą na interferonie pegylowanym i rybawirynie lub, po spełnieniu dodatkowych kryteriów, terapię trójlekową zastosowaniem boceprewiru lub telaprewiru. Wybór schematu leczenia przewlekłego WZW C zależy od genotypu wirusa HCV oraz innych czynników określających możliwość zastosowania potencjalnych terapii.

U pacjentów wcześniej nieleczonych z genotypem 1 wirusa HCV (genotyp 1b stanowi ponad 95% wszystkich zakażeń o genotypie 1 [3–5]) terapia boceprewirem lub telaprewirem skojarzonym z peginterferonem α i rybawiryną jest finansowana ze środków publicznych u osób z polimorfizmem interleukiny 28B w wariancie TT. Pozostali pacjenci otrzymują terapię dwulekową interferonem pegylowanym α z rybawiryną. W przypadku pacjentów z genotypem 1 (GT1) wcześniej leczonych

interferonami możliwe jest finansowanie terapii trójlekowej boceprewirem lub telaprewirem u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie, u których leczenie zostało przerwane ze względu na brak odpowiedzi wirusologicznej, u pacjentów z całkowitym lub częściowym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub z nawrotem zakażenia. Jeśli u pacjenta stwierdzono przeciwwskazania do stosowania interferonów lub objawy nietolerancji interferonów, obecny zapis programu lekowego nie daje dostępu do żadnej skutecznej metody leczenia WZW C. [2]

Zgodnie proponowanym projektem programu lekowego [6] w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji ze środków publicznych daklataswiru, terapia oparta na tym leku będzie stosowana u:

- pacjentów uprzednio nieleczonych, u których będzie stanowił alternatywę dla schematów:
 - peginterferon + rybawiryna (PR),
 - boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR),
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR).
- pacjentów uprzednio leczonych i nieskutecznie interferonem pegylovanym i rybawiryną, u których będzie stanowił alternatywę dla schematów:
 - boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
 - telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
- pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, daklataswir będzie stanowił alternatywę wobec
 - leczenia objawowego.

Wymienione powyżej schematy leczenia stanowią w niniejszej analizie komparatory dla ocenianej terapii opartej na daklataswirze. Wybór komparatorów jest zgodny z proponowanym programem lekowym dla daklataswiru oraz z analizą problemu decyzyjnego, opisaną w dokumencie przeprowadzone analizy efektywności klinicznej. Uzasadnienie wyboru komparatorów wraz ich szczegółowymi charakterystykami opisane jest w analizie efektywności klinicznej daklataswiru [1].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodyka niniejszej analizy ekonomicznej została oparta na wynikach poprzedzającej ją analizy efektywności klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczne przeszukanie badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daklataswiru oraz opcjonalnych technologii. W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami ██████████

W związku z tym wnioskowanie w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie analizowanych interwencji. Większość z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej stanowią badania kliniczne bez grup kontrolnych. Na podstawie tego typu badań możliwe jest wyłącznie niezależne określenie efektywności i bezpieczeństwa każdego z ocenianych schematów leczenia oraz zestawienie uzyskanych wyników.

Zgodnie z wytycznymi FDA w przypadku badań oceniających skuteczność leków z grupy DAA stosowanych w schematach bez IFN nie jest konieczne przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo. W przypadku badań, w których pacjenci otrzymują DAA lub placebo, a następnie DAA, celem jest porównanie bezpieczeństwa, a nie odpowiedzi wirusologicznej. Wynika to z faktu, iż w przedmiotowym problemie zdrowotnym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej podczas stosowania placebo jest bliskie 0. Zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz podstawowymi zasadami EBM możliwe jest przeprowadzenie badań RCT porównujących różne schematy (różne dawki lub czas trwania terapii), jednak nie jest to konieczne do oceny skuteczności terapii. Równie dobre są badania jednoramienne typu „przed-po” oraz porównanie ich wyników do wyników uzyskanych w historycznej grupie kontrolnej. [7, 8] Odpowiedź wirusologiczna jest parametrem obiektywnym i niezależnym od pacjenta, a więc wydaje się, iż zastosowanie w badaniach metody podwójnego zaślepienia nie ma większego wpływu na uzyskane wyniki. Z drugiej strony, FDA oraz EMA podkreślają, że o ile to możliwe, powinno się dążyć do prowadzenia badań podwójnie zaślepionych, gdyż brak zaślepienia może wpływać na utratę pacjentów z badania. [7, 8]

W większości prac oceniających skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C pierwszym punktem końcowym jest trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. SVR należy do tzw. zastępczych punktów końcowych (surogatów), gdyż opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych. SVR jest miarą skuteczności terapii, a jego uzyskanie świadczy o eliminacji wirusa z organizmu chorego, z czym wiążą się bezpośrednio konsekwencje dla chorego, co pozwala uznać SVR za klinicznie istotny punkt końcowy. SVR jest stanem stałym, a prawdopodobieństwo późnego nawrotu choroby jest niskie (<1%) [9]. Wykazano również związek pomiędzy uzyskaniem SVR a redukcją powikłań odległych, takich jak wystąpienie raka wątrobowokomórkowego czy zgonu. EMA oraz FDA rekomendują SVR jako pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii w badaniach rejestracyjnych. Ponadto SVR stosowany jest w praktyce klinicznej do oceny efektów leczenia przewlekłego WZW C. [7, 8]

Z tego względu również w analizie ekonomicznej efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących SVR. Za główny parametr oceniający skuteczność leczenia przeciwwirusowego wybrano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24), a w przypadku braku takich danych w badaniu uwzględniano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR12).

Ze względu na brak danych w badaniach klinicznych różnicujących skuteczność ocenianych interwencji ze względu na stopień włóknienia wątroby, odsetki pacjentów z SVR przyjęte w modelu to średnie wartości z badań, wyznaczone niezależnie od stopnia włóknienia wątroby. Jedynym badaniem uwzględnionym w analizie efektywności klinicznej, w którym dostępne były dane o skuteczności terapii przeciwwirusowej w zależności od poziomu włóknienia wątroby było badanie [redacted]

Zgodnie z wynikami tego badania skuteczność terapii daklataswirem była wyższa od skuteczności terapii telaprewirem niezależnie od stopnia włóknienia wątroby. Jednocześnie, im wyższy stopień włóknienia wątroby, tym skuteczność terapii daklataswirem była wyższa, a skuteczność terapii telaprewirem – niższa. Zgodnie z wynikami badania [redacted] skuteczność daklataswiru w populacji wszystkich pacjentów z WZW C jest niższa w porównaniu z efektywnością wykazaną wśród pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2. W związku z brakiem innych danych na ten temat pozostaje zakładać zachowanie podobnej relacji skuteczności terapii opartej na daklataswirze w przypadku pozostałych badań, na podstawie których wyznaczono jej efektywność, uwzględnioną w niniejszej analizie. Zgodnie z powyższą zależnością zasadne wydaje się stwierdzenie, iż przyjęcie w analizie średniego odsetka pacjentów z SVR bez rozróżnienia na stopień włóknienia, stanowi podejście konserwatywne. W wyniku takiego postępowania następuje najpewniej zaniżenie skuteczności ocenianej interwencji. Jednocześnie, wyniki badania [redacted] uzyskane dla TPR wskazują z kolei na wyższą skuteczność tej terapii w populacji ogólnej niż w populacji pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2. Ewentualne zawyżenie efektywności komparatora stanowi podejście konserwatywne.

Ze względu na znaczące różnice w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących SVR w wyniku stosowania ocenianych schematów leczenia, analizę ekonomiczną dla oceny opłacalności daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z [redacted] u pacjentów z przewlekłym WZW C, przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z treścią wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10], analizę kosztów-użyteczności powinno się stosować między innymi w przypadku, kiedy porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie. Według rozporządzenia 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 [11], analizę kosztów-efektywności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z powyższymi wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

Do oceny opłacalności daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z [redacted] wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model ekonomiczny. Głównym parametrem modelu jest odsetek pacjentów z SVR. Struktura jest zbliżona do innych opublikowanych modeli WZW C (por. rozdz. 14.7). W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych, polskiej praktyki klinicznej oraz parametrów opisujących charakterystyki pacjentów i naturalny przebieg choroby. W aplikacji obliczeniowej dokonano niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w warunkach polskich (np. stopa dyskontowa, cena progowa). [11]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

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

2.2. Struktura modelu

W niniejszej analizie wykorzystano kohortowy model Markowa MONARCH [12] stworzony w celu modelowania naturalnej historii wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz związanych z tą chorobą powikłań. Model opracowany został z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Jest to model o dożywotnym horyzoncie czasowym (80 lat od momentu wejścia do modelu) oraz cyklu rocznym. Model MONARCH

został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. [12] W ramach niniejszej analizy dostosowano go do warunków polskich.

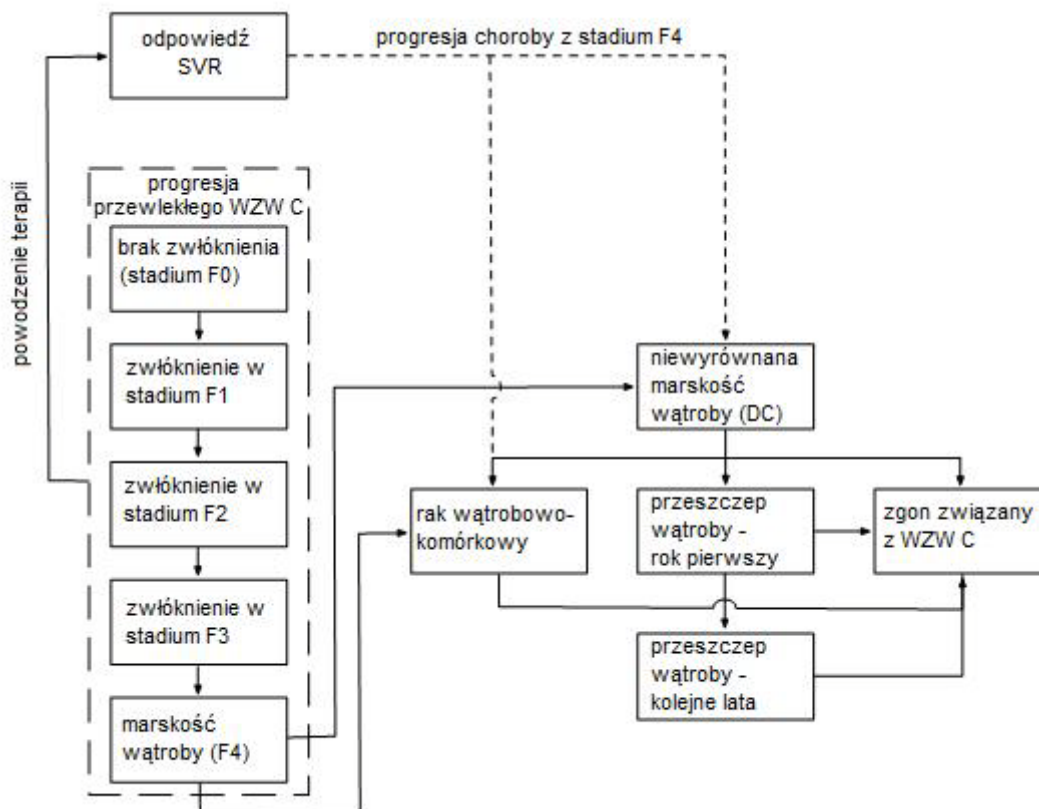
Pacjenci, zgodnie z przyjętą charakterystyką początkową populacji, rozpoczynają terapię w jednym ze stanów określających stopień włóknienia wątroby:

- włóknienie w stadium F2,
- włóknienie w stadium F3,
- włóknienie w stadium F4 – wyrównana marskość wątroby (*compensated cirrhosis, CC*).

Model przewiduje możliwość przeprowadzenia obliczeń również dla pacjentów ze stopniem włóknienia niższym niż F2, jednak pacjenci ci nie należą do populacji docelowej niniejszej analizy.

Pacjenci mogą przejść do stanów „niewyrównana marskość wątroby” (*decompensated cirrhosis, DC*), „rak wątrobowokomórkowy” (*hepatocellular carcinoma, HCC*), „przeszczep wątroby” (*liver transplant, LT*) oraz „zgon związany z WZW C” lub osiągnąć odpowiedź na leczenie i przejść do stanu „odpowiedź SVR”. Konstrukcja modelu pozwala traktować przewlekłe WZW C jako pojedynczy stan modelu lub z rozbięciem na stany określające stopień włóknienia wątroby. [12] Struktura modelu przedstawiona jest na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu MONARCH



Źródło: [12]

Modelowanie terapii przeciwwirusowej przeprowadzone jest z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego. Model umożliwia porównywanie dwóch schematów leczenia. Drzewo decyzyjne pozwala scharakteryzować częstość działań niepożądanych, przerywania terapii oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie (osiągnięcie SVR), kosztów terapii i monitorowania, a także spadku użyteczności stanu zdrowia pacjentów związanego z zastosowaniem poszczególnych schematów leczenia. Konstrukcja modelu daje możliwość uwzględnienia różnej efektywności terapii w zależności od stopnia włóknienia wątroby.

W modelu przyjęto, że osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) jest równoznaczne z wyleczeniem. Pacjenci w stanach F2 i F3, którzy osiągnęli SVR, pozostają w stanie „SVR” – choroba u nich już nie postępuje. Model daje możliwość ustalenia ryzyka wystąpienia DC i HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, którzy osiągnęli SVR. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe, progresja przewlekłego WZW C postępuje od stadium choroby, w którym znajdowali się w momencie rozpoczęcia terapii. [12]

Wyniki generowane przez model obejmują koszty, QALY, LY, ICER oraz częstość powikłań (DC, HCC i LT). Model umożliwia również obserwację progresji choroby pacjentów w horyzoncie czasowym analizy. [12]

W niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki modelowania wyłącznie w zakresie głównych punktów końcowych modelu (koszty, QALY, LY, ICER, SVR). Pozostałe wskaźniki wynikowe nie zostały przedstawione w celu zachowania przejrzystości dokumentu. Należy zauważyć, iż każdy z dodatkowych parametrów wynikowych ma swoje odzwierciedlenie w prezentowanych w dokumencie wynikach dotyczących LY i QALY.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową, zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego, stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1b z włóknieniem wątroby w stopniu \geq F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4), wśród których wyróżniono następujące podgrupy:

- pacjenci uprzednio nieleczeni,
- pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną,
- pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu (pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu).

Genotyp 1b (GT1b) jest najczęściej występującym genotypem wirusa HCV w Polsce. Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi typami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C. Pacjenci z włóknieniem wątroby co najmniej F2 ocenianym w 5-stopniowej skali mają natomiast wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby niż chorzy z niższym stopniem włóknienia wątroby. Oprócz tego zgodnie z obecnie obowiązującym w Polsce programem

lekowym doustne leki przeciwwirusowe, takie jak boceprewir i telaprewir, mogą być stosowane wyłącznie u chorych ze stopniem włóknienia wątroby $\geq F2$, a jednocześnie ostatnia próba rozszerzenia wskazań do stosowania tych leków na populację szerszą nie zyskała aprobaty AOTMiT.

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorami dla terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] są różne schematy leczenia w zależności od podgrupy pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy. Wybór komparatorów jest zgodny z proponowanym programem lekowym dla daklataswiru oraz z analizą problemu decyzyjnego, opisaną w dokumencie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Uzasadnienie wyboru komparatorów wraz ich szczegółowymi charakterystykami opisane jest w analizie efektywności klinicznej dla daklataswiru. Zestawienie komparatorów dla terapii opartej na daklataswirze w rozważanych podgrupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze w zależności od rozważanej podgrupy pacjentów

Populacja	Komparator
Pacjenci uprzednio nieleczeni	peginterferon + rybawiryna (PR)
	telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
	boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	telaprewir + peginterferon + rybawiryna (TPR)
	boceprewir + peginterferon + rybawiryna (BPR)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Finansowanie leczenia przeciwwirusowego w Polsce odbywa się w całości ze środków płatnika publicznego, jednak koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to choroba, która rozwija się przez wiele lat. W tym czasie mogą pojawić się u pacjentów zagrażające życiu powikłania o wysokich kosztach leczenia, tj.

niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. Czynnikiem, który zwiększa prawdopodobieństwo ciężkich powikłań, jest brak osiągnięcia SVR po terapii przeciwwirusowej, dlatego różnice w efektywności rozważanych interwencji w zakresie SVR będą wpływać na różnice w kosztach leczenia ciężkich powikłań, jakości i długość życia pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [10], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest uzasadnione.

2.7. Efekty zdrowotne

W dostosowanym modelu podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

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

Wyniki modelu obejmują również:

- liczbę wystąpień:
 - wyrównanej marskości wątroby (CC)
 - niewyrównanej marskości wątroby (DC)
 - raka wątrobowokomórkowego (HCC)
 - transplantacji wątroby (LT)
 - zgonów związanych z przewlekłym WZW C
- wartość parametru NNT (*number needed to treat*) dla CC, DC, HCC, LT oraz zgonów związanych z przewlekłym WZW C.

Powyższe wskaźniki nie zostały jednak przedstawione w wynikach niniejszej analizy, w celu zachowania przejrzystości dokumentu, dostępne są jednak w załączonym do analizy pliku modelu. Należy zauważyć, iż każdy z dodatkowych parametrów wynikowych ma swoje odzwierciedlenie w prezentowanych w dokumencie wynikach dotyczących LY i QALY.

Zgodnie z podejściem przyjętym w dostosowywanym modelu efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Uzyskanie SVR stanowi główny parametr modelu wpływający na różnice w pozostałych efektach zdrowotnych, tj. LY oraz QALY. Wyniki dotyczące SVR zostały wyznaczone zgodnie z badaniami włączonymi do analizy klinicznej [1].

W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami [redacted]

[redacted] W związku z tym wnioskowanie w analizie klinicznej

przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie analizowanych interwencji. Większość z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej stanowią badania kliniczne bez grup kontrolnych. Na podstawie tego typu badań możliwe jest wyłącznie niezależne określenie efektywności i bezpieczeństwa każdego z ocenianych schematów leczenia oraz zestawienie uzyskanych wyników. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego stosowania ocenianych interwencji u pacjentów z populacji docelowej analizy za pomocą zaawansowanych metod statystycznych. W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie wartości bezpośrednio raportowanych w badaniach co oznacza brak możliwości wiarygodnego wyznaczenia względnych parametrów efektywności. W związku z powyższym na potrzeby analizy ekonomicznej, dla każdej interwencji niezależnie wyznaczono odsetek pacjentów uzyskujących w wyniku jej stosowania SVR. Odsetek ten został określony na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej oceniających dany schemat leczenia.

W większości prac oceniających skuteczność leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z przewlekłym WZW C pierwszym punktem końcowym jest trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), zdefiniowana jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Za główny parametr oceniający skuteczność leczenia przeciwwirusowego wybrano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24), a w przypadku braku takich danych w badaniu uwzględniano odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 12. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR12).

Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony wątroby, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Z uwagi na to, wyższy odsetek pacjentów z SVR implikuje przeciętnie dłuższe przeżycie. Oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY) uwzględnia wyniki w zakresie oczekiwanego przeżycia, jak również jakości życia chorych z powikłaniami związanymi z chorobą. Poziom jakości życia w poszczególnych stanach modelu jest określony poprzez przypisanie użyteczności do każdego z uwzględnionych stanów. QALY to średnie przeżycie ważone użytecznością stanów zdrowia w jakich znajduje się pacjent na swojej wymodelowanej ścieżce życia. Wyższa skuteczność terapii (SVR) oznacza mniej pacjentów z ciężkimi powikłaniami, a w konsekwencji wyższą jakość życia pacjentów oraz wyższe QALY.

W zakresie bezpieczeństwa stosowania ocenianych terapii przeciwwirusowych w analizie uwzględniono ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związane ze stosowaniem danego rodzaju leczenia. Zgodnie z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa raportowanymi w analizie klinicznej, częstość działań niepożądanych u pacjentów stosujących terapię daklataswirem jest znacznie niższa, niż u pacjentów otrzymujących alternatywne terapie. W modelu uwzględniono najbardziej uciążliwe dla pacjenta zdarzenia niepożądane, dla których dane na temat częstości występowania były kompletne (pozwalały na uwzględnienie w obliczeniach dla każdego z analizowanych porównań) a sposób leczenia był jasny do określenia. Ostatecznie uwzględniono pięć działań niepożądanych, tj.:

- anemia,
- wysypka,
- biegunka,
- nudności
- świąd.

Występowanie działań niepożądanych prowadzi do spadku jakości życia pacjenta. Zgodnie z zaleceniami autorów oryginalnego modelu [12], przyjęto, iż spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi uwzględnione są w spadkach użyteczności związanych ze stosowaną terapią (rozdz. 3.7). Częstość działań niepożądanych wpływa także na koszty związane z ich leczeniem (rozdz.3.3).

Ze względu na strukturę modelu do celów analizy niezbędne było również uwzględnienie średniego czasu trwania terapii dla poszczególnych interwencji. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym [2], czas trwania terapii przeciwwirusowej uzależniony jest od stopnia włóknienia wątroby, efektywności leczenia obserwowanej podczas trwania terapii oraz historii wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. W analizie przyjęto, że czas trwania terapii opartej na daklataswirze oraz terapii interferonem pegylowanym skojarzonym z rybawiryną jest stały. W przypadku terapii trójlekowych telaprewirem oraz boceprewirem średni czas terapii wyznaczono na podstawie danych o odsetku pacjentów z wykrywalnym HCV RNA przed ukończeniem leczenia zaczerpniętych z odpowiednich badań klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [1] oraz przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Analiza zakłada, że w przypadku wszystkich schematów leczenie może również zostać przerwane ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. (rozdz.3.5.1).

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania Wright 2006 zidentyfikowanego w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Publikacja ta raportuje użyteczności dla największej liczby stanów uwzględnionych w dostosowywanym modelu w porównaniu z innymi odnalezionymi badaniami. Spadki użyteczności dla terapii daklataswirem oraz terapii alternatywnych przyjęto na podstawie wartości z dokumentu dostarczonego przez Zamawiającego oraz odpowiednich badań klinicznych III fazy przedstawionych w odpowiednich raportach NICE (rozdz. 3.7).

2.8. Koszty

W niniejszej analizie zostały uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

- koszty leczenia przeciwwirusowego,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty działań niepożądanych.

Koszty leczenia przeciwwirusowego, monitorowania i diagnostyki zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków ustalono na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 na dzień 1 marca 2015 roku [13]. Koszt terapii opartej na daklataswirze otrzymano od producenta leku – firmy Bristol-Myers Squibb.

Ze względu na fakt, iż ceny hurtowe rozpatrywanych komparatorów publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, koszty terapii zostały obliczone również na podstawie komunikatu NFZ raportującego całkowitą wartość refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań za okres styczeń–listopad 2014 [14]. Koszty terapii określone na podstawie komunikatów NFZ zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Danych z komunikatów NFZ nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż uzyskane na ich podstawie ceny leków są aktualne na koniec listopada 2014 roku, nie zaś na dzień składania wniosku refundacyjnego, zatem ich uwzględnienie nie jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [11]. Ponadto należy zauważyć, że dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne – w tym mechanizmu RSS typu payback. W związku z tym faktem, wykorzystanie danych z komunikatów NFZ wiąże się z ograniczeniem polegającym na ryzyku nierównego traktowania podmiotów uwzględnionych w analizie.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z różnym stopniem włóknienia wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby. Koszty te określono na podstawie badania przeprowadzonego w 7 polskich ośrodkach medycznych (por. rozdz. 3.8.3).

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka podmiot odpowiedzialny za produkt Daklinza® (Bristol-Myers Squibb) zobowiązał się do:

[Redacted content]



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [11].

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

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. 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. [15]

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Konstrukcja modelu pozwala na przeprowadzenie tylko analizy deterministycznej lub tylko probabilistycznej analizy wrażliwości.

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 odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść, 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 parametru określającego średni wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny.

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,
- ceny interferonu pegylowanego alfa,
- cen komparatorów,
- kosztów stanu zdrowia,
- progresji choroby u pacjentów z SVR i marskością wątroby,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- wieku pacjentów
- struktury włóknienia wątroby,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową,
- efektywności terapii opartej na daklataswirze oraz terapii trójlekowej z telaprewirem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W dostosowywanym w ramach niniejszej analizy modelu ekonomicznym uwzględnione zostały następujące charakterystyki pacjentów z populacji docelowej:

- wiek,
- płeć,
- masa ciała,
- poziom włóknienia wątroby.

Rozkład pacjentów według wieku oraz płci wpływa na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn ogólnych. Wielkość masy ciała pacjentów ma znaczenie przy wyznaczaniu dawkowania interferonu pegylowanego, przez co wpływa również na zużycie leków i w konsekwencji na koszty leczenia. Struktura włóknienia ma wpływ na ryzyko występowania powikłań wątrobowych – wyższy stopień włóknienia zwiększa prawdopodobieństwo powikłań.

W celu odnalezienia powyższych charakterystyk dla populacji polskiej dokonano przeszukania bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [16] (rozdz. 14.4.1) oraz strony internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [17] (rozdz. 14.4.2).

Na drodze przeszukania bazy GBL odnaleziono 9 badań opisujących polskich pacjentów poddanych leczeniu przeciwwirusowemu:

- Adamek 2007 [18],
- Berak 2007 [19] (pacjenci wcześniej nieleczeni, TN),
- Horban 2006 [20],
- Juszczyk 2004 [21] (79% pacjentów nie było wcześniej leczonych),
- Juszczyk 2005 [22] (73% pacjentów nie było wcześniej leczonych),
- Kołakowska 2008 [23] (pacjenci wcześniej nieleczeni, TN),
- Mach 2011 [24],
- Kozłowski 2012 [25],
- Ząbek 2013 [26] (pacjenci wcześniej nieleczeni, TN).

Na podstawie powyższych publikacji nie ma możliwości określenia charakterystyk dla każdej z rozważanych podgrup pacjentów, tj. pacjentów wcześniej nieleczonych, po niepowodzeniu terapii oraz z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.

W wyniku przeszukania bazy AOTMiT odnaleziono analizę ekonomiczną dla telaprewiru [27] oraz dwie analizy ekonomiczne dla boceprewiru [28, 29]. W analizie ekonomicznej dla telaprewiru

wykorzystano dane z rejestru Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT). Obejmowały one 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C z GT1, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006–2011. Na podstawie źródeł danych z rejestru SMPT raportowanych w analizie ekonomicznej dla telaprewiru, w wyniku przeszukania niesystematycznego odnaleziono materiał konferencyjny Kaczor 2012 [30]. Zawiera on bardziej szczegółowe dane z rejestru SMPT od dostępnych w analizie ekonomicznej dla telaprewiru, m.in. podaje charakterystyki pacjentów z rozróżnieniem na pacjentów uprzednio nieleczonych oraz wcześniej leczonych.

Dane podane w publikacji Kaczor 2012 [30] bazują na większej grupie pacjentów niż dane z badań odnalezionych w GBL. Publikacja ta zawiera dane na temat wszystkich uwzględnianych w niniejszej analizie parametrów określających charakterystykę populacji. Dodatkowo, na podstawie omawianej publikacji możliwe jest uzyskanie różnych charakterystyk dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po przebyciu wcześniejszej terapii antywirusowej. Dane z publikacji Kaczor 2012 wydają się być również najbardziej wiarygodne, ze względu na fakt iż pochodzą one z rejestru SMPT. W związku z powyższym, w niniejszej analizie charakterystyki wejściowe pacjentów zdecydowano się zaczerpnąć z publikacji Kaczor 2012. W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu przyjęto charakterystyki takie jak dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Dane z badań odnalezionych w GBL posłużyły do walidacji danych z publikacji Kaczor 2012.

3.1.1. Wiek

Zgodnie z publikacją Kaczor 2012 pacjenci uprzednio nieleczeni charakteryzują się niższym wiekiem niż pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. (46 vs 51 lat, Tabela 4).

Tabela 4.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Kaczor 2012

	Liczba pacjentów	Średni wiek	SD
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
kobiety	277	49	13
mężczyźni	309	44	13
Średnia		46	13
Pacjenci wcześniej leczeni			
kobiety	91	53	9
mężczyźni	136	49	10
Średnia		51	10

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

Spośród 9 odnalezionych w GBL badaniach 8 zawierało dane o wieku pacjentów poddawanych terapii przeciwwirusowej. Wyznaczona na ich podstawie średnia wieku polskich pacjentów wyniosła 42 lata (zakres 39–48 lat, Tabela 5), co jest wartością niższą od tej raportowanej w Kaczor 2012, dlatego

wpływ tej wartości na wyniki został sprawdzony w analizie wrażliwości. Spośród odnalezionych badań, 3 dotyczyły populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (Berak 2007, Kołakowska 2008 i Ząbek 2013), wyznaczona na ich podstawie średnia – 43 lata. Należy jednak wziąć pod uwagę, że najnowsze badanie – Ząbek 2013 podaje najwyższy średni wiek – 48 lat, co jest wartością zbliżoną do raportowanej w publikacji Kaczor 2012.

Tabela 5.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – na podstawie badań odnalezionych w GBL

Badanie	Liczba pacjentów	Wiek
Juszczak 2004	150	39
Juszczak 2005	466	40
Horban 2006	94	43
Adamek 2007	210	43
Berak 2007	237	42
Kołakowska 2008	67	40
Mach 2011	260	44
Ząbek 2013	91	48
Średnia		42

3.1.2. Odsetek mężczyzn

Zgodnie z publikacją Kaczor 2012 wśród populacji polskich pacjentów otrzymujących terapię przeciwwirusową większość stanowią mężczyźni (Tabela 6).

Tabela 6.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C na podstawie Kaczor 2012

Populacja	Liczba pacjentów	Liczba mężczyzn	Odsetek mężczyzn
Pacjenci wcześniej nieleczeni	586	309	52,7%
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	227	136	59,9%

Spośród odnalezionych w GBL badań 8 zawierało informacje na temat rozkładu płci w populacji pacjentów z WZW C (Tabela 7). Rozkład ten wydaje się być zgodny z danymi z publikacji Kaczor 2012.

Tabela 7.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – na podstawie badań odnalezionych w GBL

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba mężczyzn	Odsetek mężczyzn
Adamek 2007	210	134	63,8%
Horban 2006	94	48	51,1%
Juszczak 2004	150	90	60,0%
Juszczak 2005	466	318	68,2%
Kołąkowska 2008	67	36	53,7%
Mach 2011	260	162	62,3%
Ząbek 2013	91	40	44,0%
Koziowski 2012	923	544	58,9%
Średnia			60,7%

3.1.3. Masa ciała

Średnia masa ciała pacjentów z WZW C wyznaczona na podstawie publikacji Kaczor 2012 wyniosła 76 kg (Tabela 8), co jest zbliżone ze średnią masę ciała pacjentów z 4 polskich badań odnalezionych w wyniku przeszukania GBL (Tabela 9).

Tabela 8.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w publikacji Kaczor 2012

Populacja	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]
Kobiety	368	68
Mężczyźni	445	82
Średnia		76

Tabela 9.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej

Publikacja	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]
Berak 2007	237	75
Juszczak 2004	150	74
Juszczak 2005	466	76
Kołąkowska 2008	67	72
Średnia		75

3.1.4. Włóknienie wątroby

Zgodnie z projektem programu lekowego [6], do terapii przeciwwirusowej daklataswirem kwalifikowani będą pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu $\geq F2$ w skali 5-cio stopniowej (F0-F4).

Odnalezione badania dotyczące struktury włóknienia wątroby wśród polskich pacjentów raportują dane najczęściej w skali METAVIR lub skali Scheuera. Skale te mają bardzo zbliżone definicje poszczególnych stopni włóknienia wątroby [1], dlatego w niniejszej analizie obie skale zostały utożsamione. Takie podejście nie powoduje znaczących błędów we wnioskowaniu i było stosowane w publikowanych pracach, np. Thein 2008 [31]. Odsetki pacjentów z włóknieniem w stopniu 0, 1, 2, 3 i 4 raportowane w Kaczor 2012 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10). Ze względu na zdefiniowaną populację docelową (pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2), przedstawiono również strukturę włóknienia wątroby dla populacji pacjentów w stadium F2–F4.

Tabela 10.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w publikacji Kaczor 2012

Populacja	Zakres stopnia włóknienia	Liczba pacjentów	Stopień włóknienia				
			F0	F1	F2	F3	F4
Pacjenci wcześniej nieleczeni	F0–F4	489	3,96%	30,69%	33,66%	17,82%	13,86%
	F2–F4	320	–	–	51,52%	27,27%	21,21%
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	F0–F4	205	5,05%	26,26%	31,31%	22,22%	15,15%
	F2–F4	141	–	–	45,59%	32,35%	22,06%

Spośród badań odnalezionych w GBL, 3 umożliwiały wyznaczenie odsetka pacjentów z włóknieniem w stopniu 0, 1, 2, 3 i 4 (Juszczak 2004 [21], Juszczak 2005 [22], Kołakowska 2008 [23]). Strukturę włóknienia wyznaczoną na podstawie trzech włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11). Stopień zaawansowania włóknienia wątroby jest w tych badaniach niższy niż w publikacji Kaczor 2012. Może to wynikać z faktu, że pacjenci z innych polskich badań byli młodszy niż ci opisani w rejestrze SMPT.

Tabela 11.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Stopień włóknienia wątroby				
			F0	F1	F2	F3	F4
Juszczak 2004	79% TN	97	13,40%	40,21%	34,02%	11,34%	1,03%
Juszczak 2005	73% TN	386	5,40%	32,10%	39,10%	16,70%	6,70%
Kołakowska 2008	100% TN	60	13,33%	26,67%	35,00%	16,67%	8,33%
Średnia			7,71%	32,95%	37,74%	15,74%	5,87%
Średnia (rozkład w populacji z $\geq F2$)			–	–	63,59%	26,52%	9,89%

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność terapii przeciwwirusowej mierzona jest w modelu przez odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w 24. tygodniu od zakończenia terapii (SVR). Odsetek ten zależnie od populacji pacjentów określono na podstawie badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych [1]. W obliczeniach uwzględniano liczbę pacjentów mających niewykrywalne HCV RNA w 24. tygodniu od zakończenia terapii przeciwwirusowej (SVR24). W przypadku braku takich danych w badaniu, przyjmowano dane dotyczące pacjentów uzyskujących SVR w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12).

W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję [redacted] [redacted]. W związku z tym wnioskowanie w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie analizowanych interwencji. Większość z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej stanowią badania bez grup kontrolnych. Na podstawie tego typu badań możliwe jest wyłącznie niezależne określenie efektywności. W niniejszej analizie zostały uwzględnione parametry efektywności wyznaczone zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

Zgodnie z analizą kliniczną w modelu przyjęto efektywność terapii objawowej równą 0%. Efektywności rozważanych terapii przyjęte w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 12). Wartości w tabeli stanowią średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR, ważony liczebnością populacji pacjentów objętych badaniem,

Ze względu na brak danych w badaniach klinicznych różnicujących skuteczność ocenianych interwencji ze względu na stopień włóknienia wątroby, odsetki pacjentów z SVR przyjęte w modelu to średnie wartości z badań, wyznaczone niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.

Tabela 12.
Efektywność terapii przyjęta w modelu

Populacja	Interwencja	Odsetek SVR		Źródło
		n/N	%	
Pacjenci uprzednio nieleczeni	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PR48	428/875	49%	ADVANCE, SPRINT-1, SPRINT-2, Kumada 2012, QUEST-1 ^a , QUEST-2 ^a , DRAGON, COMMAND-1, PILLAR, CONCERTO-1 ^a , Izumi 2014, Suzuki 2014, Neri 2006, Tsubota 2005
	TPR	459/592	78%	ADVANCE, OPTIMIZE, Kumada 2012
	BPR	111/171	65%	SPRINT-1, SPRINT-2

Populacja	Interwencja	Odsetek SVR		Źródło
		n/N	%	
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną				
	TPR	239/346	69%	REALIZE, ATTAIN
	BPR	49/75	65%	RESPOND-2 (grupa 2)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu				

a) Badanie nie raportowało SVR24, w analizie uwzględniono dane na temat SVR12

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowo porównanie terapii opartej na daklataswirze w skojarzeniu z [REDACTED] z TPR w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, przy uwzględnieniu wyłącznie danych z badania [REDACTED]

[REDACTED] Publikacja ta zawierała dane na temat odsetka pacjentów z SVR, przy uwzględnieniu podziału pacjentów ze względu na stopień włóknienia wątroby. [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 13). Skuteczność terapii daklataswirem była wyższa od skuteczności terapii telaprewirem niezależnie od stopnia włóknienia wątroby. Jednocześnie, im wyższy stopień włóknienia wątroby, tym skuteczność terapii daklataswirem była wyższa, a skuteczność terapii telaprewirem – niższa.

[REDACTED] stanowi jedyne źródło danych pozwalające na określenie skuteczności terapii opartej na daklataswirze w zależności od poziomu włóknienia wątroby. Zgodnie z wynikami tego badania skuteczność daklataswiru w populacji wszystkich pacjentów z WZW C jest niższa w porównaniu z efektywnością wykazaną wśród pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2. W związku z brakiem innych danych na ten temat pozostaje zakładać zachowanie podobnej relacji skuteczności terapii opartej na daklataswirze w przypadku pozostałych badań, na podstawie których wyznaczono jej efektywność, uwzględnioną w niniejszej analizie. Zgodnie z powyższą zależnością zasadne wydaje się stwierdzenie, iż przyjęcie w analizie średniego odsetka pacjentów z SVR bez rozróżnienia na stopień włóknienia, stanowi podejście konserwatywne. W wyniku takiego postępowania następuje najpewniej zaniżenie skuteczności interwencji ocenianej. Jednocześnie, wyniki badania [REDACTED] uzyskane dla TPR wskazują na wyższą skuteczność tej terapii w populacji ogólnej niż w populacji pacjentów z włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej F2. Ewentualne zawyżenie efektywności komparatora stanowi podejście konserwatywne.

Na podstawie badania [REDACTED] przeprowadzono analizę wrażliwości w dwóch scenariuszach. W pierwszym zastosowano parametry dotyczące skuteczności leków wyznaczone dla wszystkich pacjentów z badania, w drugim ograniczono się do pacjentów z poziomem włóknienia wątroby co najmniej F2.

Tabela 13.
Wyniki porównania bezpośredniego DCV vs TPR u uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym HCV G1b

Schemat terapii	Trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR12; n/N (%)						
	F0–F4	F4	F3	F2	≥F2	F1	F0
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TVR12 + PR24	69/111 (62%)	4/13 (31%)	12/22 (55%)	11/18 (61%)	27/53 (51%)	12/20 (60%)	25/32 (78%)

3.3. Działania niepożądane

Stosowanie terapii przeciwwirusowej wiąże się z ryzykiem występowania działań niepożądanych. Niektóre z nich, zwłaszcza te o stopniu ciężkim mogą doprowadzić do konieczności przerwania terapii, co zostało uwzględnione w analizie w sposób niezależny (por. rozdz. 3.5.1). Natomiast część działań niepożądanych nie wymaga zaprzestania terapii, a jedynie właściwego ich leczenia, co wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Wyboru działań niepożądanych, dla których naliczono koszty, dokonano na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla daklataswiru [1]. Zdarzenie niepożądane zostało wykluczone z rozważań, jeżeli dane na temat częstości jego występowania nie były kompletne dla wszystkich porównań rozpatrywanych w niniejszej analizie. Innymi kryteriami wykluczenia były: łagodny przebieg, mniejsza uciążliwość objawów lub specyfika zdarzenia niepozwalająca na jednoznacznie określenie sposobu leczenia. Zgodnie z tymi kryteriami wykluczono działania niepożądane takie jak astenia, bezsenność, ból głowy, bóle mięśni, ból stawów, depresja, drażliwość, objawy grypopodobne, suchość skóry i zmęczenie. Brak uwzględnienia tych zdarzeń niepożądanych stanowi podejście konserwatywne ze względu na znacznie niższą częstość ich występowania przy terapii z zastosowaniem schematu opartego na daklataswirze w porównaniu z komparatorami [1]. Ostatecznie w analizie ekonomicznej uwzględniono anemię, wysypkę, biegunkę, nudności i świąd. Uwzględnione w analizie częstości działań niepożądanych dotyczą występowania zdarzeń ogółem, bez rozróżnienia na ich stopień ciężkości. Zgromadzone w analizie efektywności klinicznej dane nie pozwoliły na określenie dla wszystkich interwencji częstości występowania działań ciężkich niepożądanych.

Częstość występowania uwzględnionych działań niepożądanych określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [1]. Zestawienie częstości działań niepożądanych przyjętych w niniejszej analizie zostało zaprezentowane w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Częstość działań niepożądanych przyjęta w modelu

Populacja	Interwencja	Prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego				
		Anemia	Wysypka	Biegunka	Nudności	Świąd
Pacjenci uprzednio nieleczeni						
	PR48	27% (382/1399)	26% (340/1295)	20% (258/1308)	30% (388/1300)	26% (379/1481)
	TPR	48% (590/1229)	37% (459/1229)	28% (136/489)	38% (469/1229)	44% (546/1229)
	BPR	50% (237/471)	25% (93/368)	23% (107/471)	46% (217/471)	24% (87/368)
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną						
	TPR	34% (223/650)	34% (218/650)	25% (66/266)	31% (203/650)	47% (308/650)
	BPR	43% (70/162)	17% (27/162)	23% (37/162)	44% (71/162)	19% (30/162)
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu						

3.4. Progresja choroby

Pacjenci w dostosowywanym modelu mogą przemieszczać się między następującymi stanami:

- włóknienie wątroby w stadium F0,
- włóknienie wątroby w stadium F1,
- włóknienie wątroby w stadium F2,
- włóknienie wątroby w stadium F3,
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby),
- niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*),
- przeszczep wątroby (LT),
- zgon.

Dodatkowo pacjenci z włóknieniem wątroby w stadium F0–F4 mogą uzyskać pozytywną odpowiedź SVR. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym zawartym w treści projektu programu lekowego, uwzględniono pacjentów w stadium co najmniej F2.

W modelu pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (SVR) przemieszczają się do stanu „odpowiedź SVR”. Struktura modelu zakłada, że pacjenci w stanach F0–F3, którzy uzyskali odpowiedź SVR są traktowani jako wyleczeni i nie doświadczają progresji choroby. Model umożliwia jednak pozostawienie podwyższonego ryzyka DC i HCC u pacjentów z marskością wątroby, którzy uzyskali SVR. W analizie podstawowej przyjęto, że tacy pacjenci doświadczają zahamowania progresji choroby, czyli że nie nastąpi u nich żadne ciężkie powikłania wątrobowe. Założenia te poparte są

badaniami klinicznymi, które pokazują że progresja choroby u pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną jest bardzo rzadka. [12] W celu oszacowania niepewności tego założenia, w analizie wrażliwości przyjęto, iż u pacjentów z marskością wątroby uzyskujących SVR progresja choroby nadal może występować. Szczegółowe obliczenia prawdopodobieństw przejść ze stanu „wyrównana marskość wątroby – SVR” do stanów DC i HCC przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.2).

W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali SVR progresja choroby nadal będzie postępować. U pacjentów tych mogą wystąpić ciężkie powikłania przewlekłego WZW C, takie jak niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. Powikłania te mogą doprowadzić do konieczności przeprowadzenia u pacjenta przeszczepu wątroby albo spowodować przedwczesny zgon.

W następnych podrozdziałach opisano źródła danych wykorzystanych do oszacowania progresji włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań przewlekłego WZW C. Badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby zostały odnalezione w wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (por. rozdz. 14.4.4, 14.4.5, 14.4.6).

3.4.1. Włóknienie wątroby

W dostosowywanym modelu wyróżniono pięć stanów związanych z zaawansowaniem włóknienia wątroby – włóknienia w stadiach F0–F4. Zgodnie z projektem programu lekowego w analizie ekonomicznej uwzględniono pacjentów w stadium \geq F2 w skali 5-cio stopniowej (F0-F4).

W celu odnalezienia przeglądów systematycznych zawierających dane dotyczące progresji włóknienia wątroby, dokonano przeszukania baz informacji medycznych (por. rozdz. 14.4.5), w wyniku którego odnaleziono przegląd systematyczny Thein 2008 [31]. Jest to jedyne odnalezione kompleksowe opracowanie opisujące prawdopodobieństwo rozwoju włóknienia wątroby z uwzględnieniem stadiów F2–F4. Przegląd ten został wykorzystany m.in. w analizie ekonomicznej dla boceprewiru przeprowadzonej na potrzeby refundacji w warunkach brytyjskich i został uznany jako wiarygodne źródło danych [32]. Z uwagi na powyższe aspekty zdecydowano o wykorzystaniu danych z przeglądu Thein 2008 w niniejszej analizie.

W pracy Thein 2008 dokonano estymacji prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby. Do przeglądu zostało włączonych 95 badań, przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów. Na podstawie danych z uwzględnionych badań w przeglądzie Thein 2008 oszacowano prawdopodobieństwa progresji włóknienia zależne od stanu zdrowia pacjentów. Wyznaczone prawdopodobieństwa progresji zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 15). Ze względu na fakt, że populację docelową stanowią pacjenci w stadium \geq F2, w modelu wykorzystano jedynie prawdopodobieństwa przejść F2→F3 oraz F3→F4 (marskość).

Tabela 15.
Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby (Thein 2008)

Rodzaj progresji	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]

3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

W celu określenia prawdopodobieństwa progresji choroby z wyrównanej marskości (stadium włóknienia F4, CC) do niewyrównanej marskości (DC) lub raka wątrobowokomórkowego (HCC) przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji umieszczonych w bazie PubMed. W wyniku zastosowanej strategii (por. rozdział 14.4.5) otrzymano 214 publikacji. W wyniku przeszukania zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne: Konerman 2014 [33], Ng 2011 [34] oraz Alazawi 2010 [35]. W Ng 2011 porównywano ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych u pacjentów z i bez SVR, natomiast w Alazawi 2010 analizowano historię naturalną WZW C w populacji pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. Celem przeglądu Konerman 2014 była ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych progresji w przewlekłym WZW C.

Jedynie pracy Alazawi 2010 przeprowadzona została w celu oceny naturalnej historii choroby wątroby wywołanej zakażeniem HCV, w związku z tym prawdopodobieństwa progresji wyrównanej marskości wątroby do niewyrównanej marskości i raka wątrobowokomórkowego ustalono na podstawie badań włączonych do tego przeglądu.

Alazawi 2010 to przegląd systematyczny publikacji umieszczonych w bazie PubMed (data ostatniego przeszukania: 10 kwietnia 2010 r.). W ramach tego przeglądu uwzględnione zostały badania kliniczne i metaanalizy dotyczące populacji pacjentów z marskością wątroby. Na ostatnim etapie przeszukania w przeglądzie Alazawi 2010 uwzględniono 13 badań, które wykorzystano do analizy danych dotyczących m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku oraz encefalopatii wątrobowej. Publikacja Alazawi 2010 nie podaje bezpośrednio prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby (rozumianej jako wystąpienie dowolnego z wymienionych zdarzeń), dlatego odpowiednich danych poszukiwano w badaniach uwzględnionych w przeglądzie. Oszacowane na tej podstawie roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC wśród pacjentów z marskością wątroby przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby według badań z przeglądu Alazawi 2010

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Fattovich 1997 [36]	355	3,9%
Serfaty 1998 [37]	103	5,4%
Hu 1999 [38]	112	4,4%
Bruno 2009 [39]	324	3,7%
Toshikuni 2009 [40]	152	5,6%
Średnia		4,3%

Dodatkowo zidentyfikowano 3 publikacje z przeglądu Konerman 2014, które nie zostały włączone do przeglądu Alazawi 2010. Jedna z nich (Rincon 2013 [41]) zawierała dane na temat prawdopodobieństwa wystąpienia DC u pacjentów z CC. Badanie to raportowało 1-, 3- i 5-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia DC. Ze względu na fakt, iż publikacja Ng 2011 dotyczyła jedynie pacjentów otrzymujących terapię przeciwwirusową, badania z tego przeglądu nie zostały uwzględnione w wyznaczeniu naturalnej progresji choroby.

Dodatkowo, w przeszukaniu przeprowadzonym pod kątem innego parametru (rozdz. 14.4.6) odnaleziono dwa badania zawierające dane na temat wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby – Huang 2015 oraz Samonakis 2014. Badanie Huang 2015 [42] dotyczy 880 pacjentów z HCV, którzy przeszli biopsję wątroby w Sir Charles Gairdner Hospital w Australii w latach 1992–2012. Na podstawie danych 18-letnich raportowanych w badaniu, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo progresji z CC do DC. W badaniu Samonakis 2014 [43] oceniano 522 greckich pacjentów z wyrównaną marskością wątroby bez względu na jej etiologię. W ramach obliczeń niniejszej analizy, na podstawie sczytanych danych z wykresu prezentowanym w publikacji Samonakis 2014 (dane 15-letnie), określono roczne prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z HCV i pacjentów z HCV i współistniejącą chorobą alkoholową.

Wartości rocznych prawdopodobieństw wykształcenia się DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie badań Rincon 2013, Samonakis 2014 i Huang 2015 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Roczne prawdopodobieństwa DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie trzech dodatkowych badań

Badanie	Liczba pacjentów	Prawdopodobieństwo marskość → DC	
Rincon 2013	145	5-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 56%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 10,95%	
Samonakis 2014	Pacjenci z HCV	180	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,76%
	Pacjenci z HCV i chorobą alkoholową	35	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 32%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,33%
Huang 2015	73	18-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 6,47%	

Prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC w badaniu Rincon 2013 jest znacznie wyższe w porównaniu z wartościami z pozostałych dwóch badań oraz publikacji uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010. Może to wynikać z faktu, iż do badania Rincon 2013 zostali dopuszczeni pacjenci z HCC o wielkości guza nieprzekraczającej 3 cm. Obecność HCC u pacjentów może być związana z gorszym stanem wątroby oraz zwiększonym prawdopodobieństwem dekompensacji tego narządu. W ramach niniejszej analizy występowanie każdego z uwzględnionych powikłań modelowanie jest niezależnie, w związku z czym w analizie podstawowej wykluczono badanie Rincon 2013, a roczne prawdopodobieństwo przejścia z CC do DC określono na podstawie badań z przeglądu Alazawi 2010 oraz badań Samonakis 2014 i Huang 2015 (Tabela 18).

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby

Źródło	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Alazawi 2010	1046	4,29%
Samonakis 2014	215	7,69% ^a
Huang 2015	73	6,47%
Średnia		4,96%

a) średnia wartość dla pacjentów z HCV i pacjentów z HCV i chorobą alkoholową

3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

Zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu, rak wątrobowokomórkowy może rozwinąć się zarówno u pacjentów z wyrównaną, jak i niewyrównaną marskością wątroby.

Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby

Spośród odnalezionych publikacji wyłącznie przegląd Alazawi 2010 [35] oraz badanie Huang 2015 [42] zawierały dane na temat prawdopodobieństwa wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

Przegląd Alazawi 2010 (opis publikacji: por. rozdział 3.4.2) raportuje roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC wynoszące 3,36%. Prawdopodobieństwo to oszacowane zostało na podstawie danych z 12 badań. Na podstawie 18-letniego prawdopodobieństwa niewystąpienia HCC raportowanego w badaniu Huang 2015 wyznaczono w ramach obliczeń niniejszej analizy roczne prawdopodobieństwo HCC równe 3,67%. Wartość ta jest zbliżona do uwzględnionego w analizie prawdopodobieństwa uzyskanego z przeglądu Alazawi 2010 (por. Tabela 19). Z uwagi na to w analizie zastosowano wartość opisywanego parametru z przeglądu Alazawi 2010 (Tabela 20).

Tabela 19.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby

Publikacja	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo CC → HCC
Alazawi 2010	2 386	3,36%
Huang 2015	73	3,67% ^a

a) określone na podstawie danych 18-letnich

Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby

Jedyną publikacją odnanioną w wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy PubMed (por. rozdział 14.4.6) umożliwiającą oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC) była praca Planas 2004 [44]. Opisano w niej 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo stwierdzoną dekompensacją czynności wątroby), u których nie zdiagnozowano HCC. Praca ta zwiera wyniki związane z wystąpieniami HCC oraz ze śmiertelnością – HCC zdiagnozowano u 29,7% pacjentów z DC w ciągu 5-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z tymi danymi, roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DC do HCC wynosi 6,8% (Tabela 20).

Podsumowanie

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
marskość → HCC	0,034 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,018)

3.4.4. Przeszczep wątroby

Zgodnie z dostosowywanym modelem, przeszczep wątroby można przeprowadzić jedynie u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby lub z rakiem wątrobowokomórkowym. Prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u tych pacjentów określono na podstawie polskich danych dostępnych w biuletynach Poltransplantu [45] oraz danych o liczbie pacjentów z DC lub HCC.

Biuletyn Poltransplantu publikowany jest co roku i raportuje on liczbę przeszczepów wątroby oraz liczbę pacjentów oczekujących na przeszczep. Zgodnie z danymi z lat 2006–2013, co roku na listę oczekujących na przeszczep wątroby trafia 270–450 pacjentów. Na podstawie danych 2006–2009 można określić, że co 4. pacjent oczekujący na przeszczep (i co 4. z wykonanym przeszczepem) jest zakażony wirusem HCV, a tylko u kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (Tabela 21).

Tabela 21.
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu

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

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

Na podstawie danych z lat 2005–2009 wyznaczono średni odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep we wskazaniu HCV (HCV+HCC). Przyjęto że w późniejszych latach udział pacjentów z tym wskazaniem jest taki sam. Na tej podstawie oszacowano liczbę osób z przeszczepem wątroby we wskazaniu WZW C w roku 2013 (82 osoby, w tym 8 osób z HCC).

Dane na temat liczby osób w Polsce z niewyróbną marskością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym zaczerpnięto z publikacji Flisiak 2015 [46] (1590 osób z DC oraz 780 osób z HCC) odnalezionej w wyniku przeszukania bazy PubMed (rozdz.14.4.6).

Przyjęte w analizie prawdopodobieństwa przeszczepu wątroby u pacjentów z DC i HCC przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z DC i HCC

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

3.4.5. Podsumowanie

Zestawienie rocznych prawdopodobieństw progresji choroby znajduje się w kolejnej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
F2 → F3	0,120 (0,006)
F3 → F4 (marskość)	0,116 (0,006)
F4–SVR → DC	Analiza podstawowa: 0,000 Analiza wrażliwości: 0,013 (por. rozdz. 14.2)
F4–SVR → HCC	Analiza podstawowa: 0,000 Analiza wrażliwości: 0,010 (por. rozdz. 14.2)
F4 → DC	0,050 (0,006)
F4 → HCC	0,034 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,018)
DC → LT	0,047 (0,005)
HCC → LT	0,010 (0,004)

3.5. Czas trwania terapii

3.5.1. Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leczenia przeciwwirusowego wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Część z nich może wymagać przerwania podjętej terapii. Prawdopodobieństwo przerwania terapii przeciwwirusowej z powodu działań niepożądanych określono na podstawie danych raportowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej [1].

Ze względu na brak odpowiednich danych, w modelu przyjęto, że przerwanie terapii ze względu na działania niepożądane następuje na początku stosowanej terapii, tj. w 4. tygodniu. Podobnego założenia dokonano w oryginalnym modelu.

Odsetki pacjentów przerywających rozważane terapie przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych

Populacja	Interwencja	Odsetek pacjentów przerywających terapię	Źródło
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV		
	PR48	8% (129/1585)	ADVANCE, SPRINT-1, SPRINT-2, PILLAR, Kumada 2012, QUEST-1, QUEST-2, COMMAND-1, CONCERTO-1, DRAGON, Izumi 2014, Neri 2006, Suzuki 2013
	TPR	15% (187/1229)	ADVANCE, OPTIMIZE, Kumada 2012
	BPR	13% (60/471)	SPRINT-1, SPRINT-2
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	DCV		
	TPR	11% (71/650)	ATTAIN, REALIZE
	BPR	8% (13/162)	RESPOND-2
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV		

3.5.2. Czas trwania terapii w zależności od odpowiedzi na leczenie

W przypadku terapii opartej na daklataswirze długość trwania terapii jest taka sama bez względu na rozważaną podgrupę pacjentów oraz wczesną odpowiedź wirusologiczną i wynosi 24 tygodnie. [6]

Czas trwania terapii interferonem pegylowanym skojarzonym z rybawiryną uzależniony jest od stopnia włóknienia wątroby oraz efektywności leczenia obserwowanej podczas trwania terapii. [2] Ze względu na brak odpowiednich danych umożliwiających oszacowanie średniego czasu terapii oraz ze względu na rozważaną populację pacjentów (włóknienie wątroby w stopniu co najmniej F2), w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymujący terapię dwulekową (PR) są na niej przez 48 tygodni, a krótszy czas terapii jest możliwy jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (por. rozdz. 3.5.1).

Zgodnie z programem lekowym [2], telaprewir może być stosowany w schematach TPR12¹ + PR12 oraz TPR12 + PR36 w zależności od odpowiedzi wirusologicznej:

- świadczeniobiorcy dotychczas nieleczeni i świadczeniobiorcy z nawrotem po poprzedniej terapii:
 - z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu leczenia – całkowity czas leczenia wynosi 24 tygodnie;

¹ liczba po nazwie schematu oznacza długość terapii podaną w tygodniach

- z marskością wątroby lub wykrywalnym HCV RNA poniżej 1000 IU/ml – całkowity czas leczenia wynosi 48 tygodni.
- świadczeniobiorcy z częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie oraz świadczeniobiorcy z niepowodzeniem poprzedniej terapii:
 - z HCV RNA poniżej 1000 IU/ml w 4 i 12 tygodniu leczenia – czas leczenia wynosi 48 tygodni.

Program lekowy [2] rozróżnia ponadto trzy możliwe schematy zawierające boceprewir: PR4 + BPR24, PR4 + BPR32 + PR12 oraz PR4 + BPR44. Wybór schematu zależy od linii terapii, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz obecności HCV RNA w krwi pacjenta:

- U świadczeniobiorców uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej (null responders) oraz z marskością wątroby leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej dwulekowej przez 44 tygodnie należy prowadzić terapię trójlekową.
- U chorych:
 - u których wystąpił nawrót, czyli HCV RNA było niewykrywalne pod koniec poprzedniej terapii, lecz wykrywalne w czasie 24- tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia,
 - z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię, kiedy stężenie HCV RNA obniżyło się w trakcie poprzedniego leczenia o co najmniej 2 log₁₀ (100- krotnie) w 12 tygodniu leczenia, lecz było nadal wykrywalne w 24 tygodniu lub reaktywacja wirerii wystąpiła w późniejszym okresie leczenia,
 - wcześniej nieleczonych, u których w 8 tygodniu HCV RNA jest wykrywalne, a w 24 tygodniu niewykrywalne

leczenie powinno trwać 48 tygodni: po czterotygodniowej fazie wstępnej należy przez 32 tygodnie prowadzić terapię trójlekową, a następnie przez kolejnych 12 tygodni stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa i rybawirynę.
- U chorych wcześniej nieleczonych, u których HCV RNA jest wykrywalne w 8 i 24 tygodniu leczenia leczenie powinno trwać 28 tygodni: po 4 tygodniowej fazie wstępnej należy przez 24 tygodnie prowadzić terapię trójlekową. [2]

Rozkład poszczególnych schematów zawierających boceprewir lub telaprewir został określony na podstawie danych o efektywności leczenia w trakcie terapii przeciwwirusowej raportowanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej (Tabela 25). Były to dane dotyczące genotypu 1 ogółem, bez wyszczególnienia genotypu 1b. Ponadto wykorzystano dane o strukturze włókienki wątroby u pacjentów z HCV zaczerpnięte z badania Kaczor 2012 (por. rozdz. 3.1.4)

Tabela 25.
Efektywność leczenia w trakcie terapii przeciwwirusowej raportowane w badaniach klinicznych

Populacja	Interwencja	Parametr	Odsetek pacjentów	Źródło
Pacjenci wcześniej nieleczeni	TPR	Odsetek pacjentów z HCV RNA niewykrywalnym w 4. i 12. tygodniu	58% (212/363)	ADVANCE

Populacja	Interwencja	Parametr	Odsetek pacjentów	Źródło
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	BPR	Odsetek pacjentów z HCV RNA niewykrywalnym w 8. i 24. tygodniu	44% (162/368)	SPRINT-2
	TPR	Odsetek pacjentów z nawrotem zakażenia HCV z niewykrywalnym HCV RNA w 4. tygodniu terapii	38% (101/266)	REALIZE
	BPR	Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej na wcześniejsze leczenie	35% (57/162)	RESPOND-2 (grupa 2)

Spośród badań raportujących skuteczność telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, tylko badanie ADVANCE raportowało odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tygodniu terapii. Na podstawie tych danych oraz przy uwzględnieniu, że pacjenci z marskością wątroby (por. rozdz. 3.1.4) otrzymują terapię 48-tygodniową, oszacowano odsetek pacjentów stosujących terapię TPR12 + PR12 oraz TPR12 + PR36.

Rozkład pacjentów wcześniej leczonych stosujących dwa rozważane schematy zawierające telaprewir został określony na podstawie badania REALIZE [47]. Przyjęto, że schemat 24-tygodniowy otrzymują pacjenci z nawrotem zakażenia i z niewykrywalnym wirusem w 4. i 12. tygodniu leczenia, bez marskości wątroby. Badanie REALIZE podaje liczbę pacjentów z nawrotem choroby i niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 8. tygodniu terapii. Ze względu na brak danych dotyczących 12. tygodnia, obecność HCV RNA w 4. tygodniu przyjęto jako wyznacznik długości terapii. Ponadto skorzystano z danych dotyczących początkowego rozkładu pacjentów pod względem stopnia włóknienia wątroby (por. rozdz. 3.1.4).

W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych stosujących boceprewir, odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 8. i 24. tygodniu terapii uzyskano z raportu badania SPRINT-2 (44%). Oszacowany odsetek jest zgodny z wartością podaną w dokumencie [redacted]. Pozostałe badania oceniające skuteczność boceprewiru w I linii leczenia nie raportowały takich danych. Przyjęto ponadto, że 14% pacjentów (pacjenci z marskością – por. rozdz. 3.1.4) otrzymuje schemat PR4 + BPR44.

W celu wyszczególnienia odsetka pacjentów wcześniej leczonych otrzymujących BPR w schematach PR 4 + BPR32 + PR12 i PR 4 + BPR44, z badania RESPOND-2 [49] zaczerpnięto odsetek pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, a na podstawie charakterystyk początkowych z rozdziału 3.1.4 określono odsetek pacjentów z marskością.

Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia określone zgodnie z powyższym rozumowaniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia

Terapia	Populacja	Schemat	Odsetek pacjentów	Źródła danych
Telaprevir + PegIFNα + RBV	Pacjenci uprzednio nieleczeni	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	50%	ADVANCE, charakterystyka początkowa populacji (por. rozdz. 3.1.4)
		TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	50%	
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	32%	
		TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	68%	
Boceprevir + PegIFNα + RBV	Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR4 + BPR24, razem 28 tygodni	38%	SPRINT-2, charakterystyka początkowa populacji (por. rozdz. 3.1.4)
		PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	48%	
		PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	14%	
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	55%	
		PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	45%	

3.6. Śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność związaną z powikłaniami wątrobowymi, tj. niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym oraz przeszczepem wątroby. Przyjęto, że ryzyko zgonu u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź SVR jest takie samo jak w populacji ogólnej.

3.6.1. Śmiertelność ogólna

Przyjęte w analizie roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej Polski z podziałem na wiek oraz płeć pacjentów zaczerpnięto z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [50] (Tabela 27).

Tabela 27.
Śmiertelność w populacji ogólnej

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
20	0,10%	0,02%	60	1,81%	0,74%
21	0,10%	0,02%	61	1,95%	0,80%
22	0,10%	0,02%	62	2,09%	0,86%
23	0,10%	0,02%	63	2,24%	0,93%
24	0,11%	0,02%	64	2,39%	1,01%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
25	0,11%	0,02%	65	2,55%	1,08%
26	0,11%	0,02%	66	2,72%	1,17%
27	0,11%	0,02%	67	2,90%	1,26%
28	0,11%	0,03%	68	3,09%	1,35%
29	0,11%	0,03%	69	3,30%	1,46%
30	0,12%	0,03%	70	3,53%	1,59%
31	0,13%	0,04%	71	3,79%	1,74%
32	0,14%	0,04%	72	4,07%	1,91%
33	0,15%	0,04%	73	4,39%	2,12%
34	0,16%	0,05%	74	4,75%	2,37%
35	0,18%	0,05%	75	5,16%	2,66%
36	0,20%	0,06%	76	5,60%	2,99%
37	0,22%	0,07%	77	6,10%	3,39%
38	0,24%	0,07%	78	6,64%	3,84%
39	0,26%	0,08%	79	7,23%	4,35%
40	0,29%	0,09%	80	7,88%	4,92%
41	0,32%	0,10%	81	8,57%	5,56%
42	0,35%	0,12%	82	9,32%	6,25%
43	0,38%	0,13%	83	10,12%	7,01%
44	0,43%	0,15%	84	10,97%	7,84%
45	0,47%	0,16%	85	11,88%	8,73%
46	0,52%	0,19%	86	12,86%	9,70%
47	0,58%	0,21%	87	13,90%	10,74%
48	0,64%	0,23%	88	15,01%	11,86%
49	0,71%	0,26%	89	16,20%	13,06%
50	0,78%	0,29%	90	17,46%	14,35%
51	0,86%	0,32%	91	18,81%	15,75%
52	0,94%	0,36%	92	20,24%	17,25%
53	1,03%	0,39%	93	21,74%	18,83%
54	1,12%	0,43%	94	23,32%	20,51%
55	1,22%	0,48%	95	24,98%	22,28%
56	1,33%	0,52%	96	26,71%	24,14%
57	1,44%	0,57%	97	28,52%	26,09%
58	1,55%	0,62%	98	30,39%	28,12%
59	1,68%	0,68%	99	32,34%	30,24%

3.6.2. Niewyrównana marskość wątroby

W wyniku systematycznego przeszukania bazy PubMed (por. rozdział 14.4.6) odnaleziono trzy publikacje zawierającą dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu niewyrównanej marskości wątroby (DC) – prace Planas 2004 [44], Samonakis 2014 [43] oraz Huang 2015 [42]. Opis tych badań przedstawiono w rozdz. 3.6.2 i 3.6.3.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewyrównanej marskości wątroby obliczono na podstawie trzech odnalezionych badań (Tabela 28).

Tabela 28.
Śmiertelność z powodu DC

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo DC → zgon
Planas 2004	200	12,67% (na podstawie 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 51%)
Samonakis 2014	164	7,93% (na podstawie 15-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 29% ^a)
Huang 2015	85	18,91% (na podstawie 6-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 28% ^a)
Średnia		12,12%

a) dane sczytane z wykresu

3.6.3. Rak wątrobowokomórkowy

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 14.4.4. Celem przeszukania było odnalezienie publikacji opisujących rejestry pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Odnaleziono 5 publikacji spełniających wymagane warunki: El Serag 2011 [51], Ollivier 2010 [52], Borie 2008 [53], Makarova 2013 [54] oraz Weinmann 2014 [55]. Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
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%
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%

Publikacja	Opis	Wyniki
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 na poziomie 32%
Weinmann 2014	Rejestr Uniwersytetu Johanna Gutenberga w Moguncji (Niemcy) 1 066 pacjentów z HCC (253 pacjentów z przewlekłym WZW C) w latach 1998–2003 (385 pacjentów) i 2004–2009 (681 pacjentów)	Lata 1998–2003 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Lata 2004–2009 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Średnioroczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie danych 1998–2009: 26%

Trzy spośród odnalezionych prac (Borie 2008, Ollivier 2010, El-Serag 2011) raportowały zbliżone wyniki w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC (średniorocznie 41-46%). Śmiertelność była niższa w publikacjach Makarova 2013 oraz Weinmann 2014 – odpowiednio 34% i 26%.

Publikacjami o największej liczbie pacjentów, dotyczącymi najnowszego okresu są El-Serag 2011 oraz Weinmann 2014. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z publikacji Weinmann 2014 było znacznie niższe niż wynikające z publikacji El-Serag 2011 (26% vs 42%). Biorąc pod uwagę znacznie niższą jakość opieki onkologicznej w Polsce w porównaniu z opieką onkologiczną w Niemczech [56], w niniejszej analizie przyjęto wyższą wartość rocznego prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC, tj. dane z publikacji El-Serag 2011 (Tabela 30). Wpływ tego parametru na wyniki zbadano w analizie wrażliwości, w której przyjęto dane z badania Weinmann 2014.

Tabela 30.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
Śmiertelność z powodu HCC	0,421

3.6.4. Przeszczep wątroby

W wyniku przeszukania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w bazie MEDLINE (por. rozdz. 14.4.4) odnaleziono publikację Adam 2012 [57] opisującą dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*). Zgodnie z publikacją, rejestr ELTR obejmuje 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie, jest więc zatem wysoce wiarygodnym i rzetelnym źródłem danych o przeszczepach. W niniejszej analizie śmiertelność po przeszczepie wątroby została zatem wyznaczona na podstawie danych zaczerpniętych bezpośrednio z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby [58].

ELTR raportuje dane ze 155 ośrodków transplantacyjnych z 28 państw europejskich (w tym 4 ośrodki z Polski) [58]. Od maja 1968 do grudnia 2013 zostały zebrane informacje o 118 441 przeszczepach (106 849 pacjentach), uwzględniając aspekty takie jak wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne [58].

Strona internetowa ELTR prezentuje wyniki rejestru w postaci slajdów za okres od początku 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 oraz 16 138 z powodu nowotworu wątroby (87% przypadków stanowił rak wątrobowokomórkowy). W ciągu pierwszego roku od przeszczepu zmarło 18% biorców z marskością wątroby oraz 17% z nowotworem (Tabela 31). Na podstawie przeżycia 5-letniego wyznaczono roczną śmiertelność dla kolejnych lat, która wyniosła ona 4,2% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 7,4% dla pacjentów z nowotworem (Tabela 32).

Tabela 31.
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 32.
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

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

Zgodnie z danymi Poltransplantu, częstszym wskazaniem do przeszczepu wątroby u pacjentów z WZW C jest marskość wątroby (por. rozdz. 3.4.4). Marskość wątroby jest jednocześnie znacznie częściej występującym powikłaniem WZW C, w porównaniu z HCC. Dlatego, w niniejszej analizie prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby przyjęto na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z przeszczepem wątroby z powodu nowotworu uwzględniono w analizie wrażliwości. Przyjęte w analizie wartości prawdopodobieństw przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Śmiertelność po LT (1. rok)	0,180	0,170
Śmiertelność po LT (kolejne lata)	0,042	0,074

3.6.5. Podsumowanie

Przyjęte w niniejszym modelu dane dotyczące śmiertelności zestawione są w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
DC → zgon	0,121 (0,015)
HCC → zgon	0,421 (0,013)
LT → zgon	1. rok: 0,180 (0,003); kolejne lata: 0,042 (0,001)

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W celu dostosowania modelu ekonomicznego dokonano przeszukania danych dotyczących użyteczności następujących stanów zdrowia:

- włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR / brak SVR,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok,
- przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata.

Poza użytecznościami w powyższych stanach zdrowia, model uwzględnia dodatkowo spadek użyteczności związany z zastosowaną terapią przeciwwirusową. Model pozwala również na uwzględnienie użyteczności dla pacjentów z włóknieniem w stopniu F0 i F1, którzy jednak nie należą do populacji docelowej niniejszej analizy. W analizie, zgodnie z zaleceniami autorów dostosowywanego modelu, przyjęto, iż spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi zostały uwzględnione w spadkach użyteczności związanych z zastosowaną terapią przeciwwirusową.

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności wymienionych powyżej stanów zdrowia dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [59]. Wyszukiwanie było ukierunkowane na odnalezienie opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C. Szczegółowy opis przeszukania znajduje się w rozdziale 14.4.3. Zastosowana strategia zwróciła 336 wyników, spośród których 7 zostało wybranych do analizy pełnotekstowej. Do dalszej analizy zakwalifikowano dwie publikacje: Thein 2005 [60] oraz McLernon 2008 [61]:

- Opracowanie Thein 2005 przedstawia przegląd prac oceniających jakość życia przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36. W celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano trzy opublikowane algorytmy mapowania w oparciu o wyniki SF-36.
- W przeglądzie systematycznym McLernon 2008 zaprezentowano badania raportujące użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobami wątroby. W przypadku tej pracy nie było konieczne stosowanie mapowania kwestionariuszy. W ramach przeglądu poszukiwano publikacji z okresu 1966–2006. Przeszukano następujące bazy informacji medycznych: MEDLINE [59], EMBASE [62], CINAHL [63] oraz Cochrane Library [64]. Wyniki dodatkowo uzupełniono o przegląd referencji. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C zostały określone w 10 spośród 217 odnalezionych badań [65–74].

W niniejszej analizie uwzględniono dane z badań odnalezionych w ramach przeglądu McLernon 2008 ze względu na większą wiarygodność danych bezpośrednich. Dane z przeglądu Thein 2005 wymagały dodatkowych przekształceń, tj. mapowania, dlatego nie zostały one wykorzystane w modelu.

Opracowanie McLernon 2008 uwzględnia prace opublikowane do 2006 roku. Przeprowadzono zatem doszukanie odpowiednich badań opublikowanych w 2006 roku i później zgodnie z strategią zaimplementowaną w McLernon 2008.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, dokonano przeszukania bazy CEA Registry [75]. Szczegółowy opis przeszukania znajduje się w rozdziale 14.4.3.

W poniższej tabeli (Tabela 35) przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionych źródeł danych, w tym badań odnalezionych w bazie CEAR, referencji z McLernon 2008 oraz wyników doszukania. Można wyróżnić dwie grupy badań różniących się pod względem przyjętej metodyki oceny użyteczności: starsze prace raportujące użyteczności oceniane przez ekspertów lub lekarzy (Tabela 36) oraz nowsze oceniające jakość życia wśród pacjentów (Tabela 37).

Tabela 35.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bennett 1997 [76]	Panel ekspercki	VAS, TTO
Bjornsson 2009 [77]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [68]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Dusheiko 1995 [73]	Panel ekspercki	VAS
Garcia-Contreras 2006 [78]	Panel ekspercki	Metoda delficka
Gutteling 2006 [74]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [79], Hsu 2011 [80]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Ishida 2004 [81]	Lekarze	Metoda delficka
Kim 1997 [82]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	–
McGarry 2012 [83]	Lekarze/Pacjenci	–
Patil 2001 [71]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	VAS
Shiell 1999 [84]	Pacjenci, eksperci	–
Sagmeister 2001 [85]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	TTO
Samp 2014 [86]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Sherman 2004 [69]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [67], Siebert 2003 [66]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , TVAS, ocena lekarzy
Wong 1998 [72]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	SG, TTO
Wright 2006 [70]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [87]	Pacjenci, eksperci	HUI-3
Younossi 2001 [65]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

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

Tabela 36.
Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów

Publikacja	SVR	Leczenie	F0	F1	F2	F3	CC	DC	HCC	LT
Bennett 1997	–	0,93	0,82		0,78		0,7	wodobrzusze: 0,35; krwawienie z żylaków: 0,28; encefalopatia: 0,3	0,1	1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7
Dusheiko 1995	0,9	–		0,8			0,5	0,2		–
Garcia-Contreras 2006	–	–		0,87			0,77	wodobrzusze reagujące: 0,48 wodobrzusze odporne: 0,34 encefalopatia: 0,3 żylaki przełyku 0,28	0,3	1. rok: 0,56; 1+ lata: 0,75

Publikacja	SVR	Leczenie	F0	F1	F2	F3	CC	DC	HCC	LT
Ishida 2004	łagodna: 0,92, umiarkowana 0,84, cc: 0,65	0,94–0,97	0,87		0,80		0,65	wodobrzusze: 0,52 encefalopatia: 0,4 żyłaki przełyku 0,33	0,38	–
Kim 1997	–	–		0,95			0,8	0,5	0,25	0,8
Patil 2001	–	–		ok. 0,65			ok. 0,5	0,4	0,18	
Shiell 1999	1	0,95		0,95			0,75	0,25	0,25	–
Sagmeister 2001	–	0,7–0,8		0,9			0,75	wodobrzusze reagujące: 0,5 wodobrzusze oporne: 0,2 encefalopatia: 0,2 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,5; 1+: 0,6	0,2	1. rok: 0,7; 1+ lata: 0,8
Wong 1998	–	–	0,93		0,87		0,82	wodobrzusze reagujące: 0,75 wodobrzusze oporne: 0,52 encefalopatia: 0,53 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,55	0,55	–
Younossi 1999	–	Spadek o 9%	0,82		0,82		0,78	0,65	0,25	1. rok: 0,50 1+ lata: 0,7
McGarry 2012	–	–		0,96			0,80	0,56	0,25	1. rok: 0,80 1+ lata: 0,95

Tabela 37.
Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
WZW-C w stadium F0–F3						
Bjornsson 2009 (n = 158)	0,81	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n = 44)	0,76	–	0,79	0,70	–	0,73 ^c
Hsu 2011 (n = 331)	–	0,80	–	–	–	0,73 ^b , 0,57 ^c
Samp 2014 (bezobjawowe: n = 180, objawowe: n = 53)	bezobjawowe: 0,833 objawowe: 0,651	–	–	–	–	–
Sherman 2004 (n = 45)	–	0,85	0,81	0,67	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (łagodne: n = 76, umiarkowane: n=77)	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76	–	–	–	łagodne: 0,95 umiarkowane: 0,92	–
Younossi 2001 (n = 61)	–	–	–	–	–	0,84 ^b
Wright 2006 (łagodne n = 185, umiarkowane n = 71)	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
Marskość wątroby						
Bjornsson 2009 (n = 76)	0,75	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n = 24)	0,74	–	0,8	0,65	–	0,74 ³
Hsu 2008 (n = 17)	–	0,84	–	–	–	0,71 ^b , 0,56 ^c
Samp 2014 (n = 18)	0,622	–	–	–	–	–
Sherman 2004 (n = 17)	–	0,79	0,83	0,51	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 74)	0,74	–	–	–	0,89	–
Younossi 2001 (n = 30)	–	–	–	–	–	0,82 ^b
Wright 2006 (n = 40)	0,55	–	–	–	–	–
DC						
Bjornsson 2009 (n = 53)	0,66	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n = 9)	0,66	–	0,6	0,57	–	0,69 ^c
Hsu 2008 (n = 57)	–	0,76	–	–	–	0,72 ^b , 0,55 ^c
Samp 2014 (n = 11)	0,405	–	–	–	–	–
Sherman 2004 (n = 8)	–	0,72	0,72	0,66	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 37)	0,72	–	–	–	0,81	–
Younossi 2001 (n = 29)	–	–	–	–	–	0,46–0,71 ^b
Wright 2006 (n = 64)	0,45	–	–	–	–	–
HCC						
Chong 2003 (n = 15)	0,65	–	0,72	0,55	–	0,51 ^c
Hsu 2011 (n = 20)	–	0,78	–	–	–	0,72 ^b , 0,56 ^c
Siebert 2001, Siebert 2003	–	–	–	–	0,81	–
Wright 2006 (n = 64)	0,45	–	–	–	–	–
LT						
Chong 2003 (n = 30)	0,69	–	0,73	0,65	–	0,70 ^c
Hsu 2011 (n = 50)	–	0,80	–	–	–	0,75 ^b , 0,64 ^c
Sherman 2004 (n = 10)	–	0,81	0,72	0,62	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 8)	0,79	–	–	–	0,86	–
Wright 2006	0,45	–	–	–	–	–
Post-LT						
Wright 2006	0,67	–	–	–	–	–
SVR						
Bjornsson 2009 (n = 52)	0,79	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n=36)	0,83	–	0,86	0,74	–	0,77 ^c
Hsu 2011 (n = 149)	–	0,88	–	–	–	0,80 ^a , 0,70 ^b
Samp 2014 (n = 36)	0,873	–	–	–	–	–
Wright 2006 (n = 52)	łagodne: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–

a) HUI-2; b) HUI-3

Lekarze często dokonywali oceny użyteczności przy użyciu metody delfickiej lub innych metod, które nie są rekomendowane w analizach kosztów-użyteczności [88]. W literaturze i wytycznych zaleca się,

aby użyteczności wykorzystywane w analizach kosztów-użyteczności uzyskiwać przy uwzględnieniu preferencji populacji ogólnej [89, 90]. 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 [89, 91]. Pośredni pomiar użyteczności może być dokonany przy wykorzystaniu takich metod jak na przykład kwestionariusz EQ-5D. W metodach pośrednich pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza (bez oceny związanych z nim preferencji), a następnie na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej dokonywana jest ocena preferencji.

Ponieważ metody bezpośrednie wiążą się z ograniczeniami opisanymi powyżej, badania, które z nich korzystały nie zostały włączone do niniejszej analizy. W pozostałych odnalezionych publikacjach najczęstszymi kwestionariuszami wykorzystywanymi do pośredniej oceny użyteczności były EQ-5D oraz HUI2 i HUI3. Ponieważ polskie wytyczne oceny technologii medycznych [10] rekomendują wykorzystywanie jednej metody pomiaru do uzyskania wartości użyteczności, w niniejszej analizie wykorzystano jedynie użyteczności oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D ze względu na większą liczbę badań stosujących tę metodę. Ponadto kwestionariusz ten zalecany jest przez NICE [90].

Spośród włączonych publikacji żadna nie wyszczególnia informacji na temat użyteczności we wszystkich rozważanych stanach. Najwięcej wspólnych stanów zdrowia z dostosowywanym modelem mają publikacje Wright 2006 [70] i Chong 2003 [68]. Publikacja Wright 2006 [70] obejmuje wszystkie stany, jednak stany F0 i F1 oraz F2 i F3 traktuje łącznie jako odpowiednio łagodne i umiarkowane przewlekłe WZW C. Publikacja Chong 2003 [68] natomiast nie rozróżnia w ogóle stanów F0–3, dodatkowo w publikacji tej nie wprowadzono rozróżnienia między stanami „przeszczep wątroby” i „po przeszczepie wątroby”.

Publikacja Chong 2003 to badanie przeprowadzone w grupie 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. W pracy tej do pomiaru użyteczności zastosowano metodę VAS, a także kwestionariusze HUI3 i EQ-5D. Prezentowane są w niej użyteczności dla 7 stanów zdrowia (Tabela 38). Badanie Chong 2003 ma jednak ograniczoną wiarygodność ze względu na niewielką liczebność badanych grup – w zależności od stanu: od 9 do 44 osób.

Tabela 38.
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

Wright 2006 to raport HTA oceniający opłacalność terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z terapią objawową. Jest on częścią *NHS R&D HTA Programme*. Program ten został powołany w 1993 roku, a jego celem było dostarczanie rzetelnych danych o wysokiej jakości, dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych, które są stosowane w ramach usług publicznego systemu opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii. Ponadto, raport został opracowany jako odpowiedź na potrzebę stworzenia wytycznych postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłe WZW C. Użyteczności przedstawione w raporcie Wright 2006 zostały zaprezentowane z podziałem na łagodne oraz umiarkowane przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (por. Tabela 37). Oprócz tego, użyteczności stanów zdrowia z Wright 2006 uwzględniono we wniosku złożonym do NICE i dane te zostały uznane za wiarygodne [92].

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia prezentowane w publikacji Wright 2006 (Tabela 39).

Tabela 39.
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
Po przeszczepie wątroby	–	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

W publikacji Wright 2006 wartości użyteczności dla łagodnej postaci włóknienia wątroby zostały wyznaczone w specjalnie w tym celu zaprojektowanym badaniu klinicznym. Badanie to zostało przeprowadzone na grupie 196 pacjentów. Połowa z tych pacjentów była aktywnie leczona, pozostali zaś należeli do grupy pacjentów nieotrzymujących terapii. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Wpływ leczenia na jakość życia został oceniony na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii. Dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia zostały wykorzystane do wyznaczenia wzrostu użyteczności związanej z uzyskaniem SVR. Uwzględniono wyniki uzyskane w całej badanej grupie. Średnia różnica użyteczności między wartością początkową i po uzyskaniu SVR dla łagodnego i umiarkowanego WZW C wynosi 0,05. Na tej podstawie wyznaczono użyteczność pacjentów z marskością wątroby uzyskujących SVR (0,60).

Omawiany raport HTA podaje użyteczności dotyczące umiarkowanego przewlekłego WZW C oraz wyrównanej i niewyrównanej marskości wątroby oszacowane na podstawie przeprowadzonego dodatkowo badania obserwacyjnego. Do badania zostało włączonych 302 pacjentów, którzy brali udział w badaniu kosztowym, będącym częścią raportu. Użyteczności zostały wyznaczone przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D.

Raport Wright 2006 uwzględnił także użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby na podstawie badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [93], w którym wzięło udział 455 pacjentów. 46 spośród nich otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Zgodnie z wynikami badania Ratcliffe 2002, wyznaczono użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Pozostałe odnalezione publikacje dotyczące użyteczności (Bjornsson 2009, Samp 2014 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003) nie uwzględniają wszystkich stanów zdrowia rozważanych w dostosowywanym modelu ekonomicznym. W odnalezionych badaniach wykorzystujących EQ-5D, stan odpowiedzi na leczenie (SVR) wiązał się z wartościami użyteczności od 0,72 do 0,873. Użyteczność przewlekłego WZW C w stadium włóknienia F0–F3 wynosiła 0,76–0,83 dla łagodnego i 0,66–0,81 dla umiarkowanego przewlekłego WZW C. Największa różnica w użytecznościach między SVR i przewlekłym WZW C występowała w badaniu Chong 2003 (0,07), natomiast w badaniu Wright 2006 różnica ta wynosiła 0,05 i 0,06 (średnia dla obu grup: 0,05). Wartości użyteczności dla marskości wątroby w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 były podobne i wynosiły 0,74–0,75 (spadek przy przejściu z umiarkowanego przewlekłego WZW C do marskości wątroby: 0,02–0,06), wartości użyteczności dla tego stanu raportowane w Samp 2014 oraz Wright 2006 były znacznie niższe i wynosiły odpowiednio 0,622 (spadek o 0,029 przy przejściu z objawowego WZW C do marskości) i 0,55 (spadek o 0,11 względem umiarkowanego przewlekłego WZW C). Użyteczność DC w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003, Samp 2014 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 kształtowała się w przedziale od 0,405 do 0,72 (spadek w porównaniu z marskością wątroby od 0,02 do 0,22). W raporcie Wright 2006 wartość ta była najniższa i wynosiła 0,45 (spadek o 0,1 w porównaniu z marskością wątroby). Wartości użyteczności dla raka wątrobowokomórkowego (HCC)

raportowano wyłącznie w pracach Chong 2003 i Wright 2006 (odpowiednio 0,65 i 0,45). Były one porównywalne z wartościami użyteczności dla niewyrównanej marskości wątroby. Najmniejszy spadek użyteczności wraz z rozwojem choroby obserwowano w pracach Siebert 2001 i Siebert 2003, największy natomiast w Samp 2014.

Spośród dwóch publikacji zawierających użyteczności dla prawie wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w dostosowywanym modelu – Wright 2006 i Chong 2003, w niniejszej analizie ekonomicznej zdecydowano się wykorzystać dane z badania Wright 2006 w ramach analizy podstawowej. Raport ten podaje użyteczności oszacowane na większych grupach pacjentów niż w Chong 2003. Co więcej, użyteczności z tego badania były już wykorzystywane w procesie oceny leków przeciwwirusowych [92] i zastosowanie tego źródła danych także w niniejszej analizie umożliwi bardziej wiarygodne porównywanie wyników wspomnianych analiz. Wyniki Chong 2003 uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości (Tabela 42).

Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową

Stosowanie terapii przeciwwirusowej wiąże się ze spadkiem użyteczności stanu zdrowia leczonych pacjentów. Zjawisko to zostało uwzględnione w dostosowywanym modelu ekonomicznym.

Spadki użyteczności dla terapii skojarzonej PegIFN α + RBV oraz dla terapii trójlekowej z telaprewirem zaczerpnięto z raportu NICE dla telaprewiru. W przypadku boceprewiru spadek użyteczności związany ze stosowaniem terapii tym lekiem określono na podstawie procentowego spadku użyteczności raportowanego w NICE TA253 2012 [94] (-12,2%) oraz użyteczności pacjentów z marskością (0,55). Przyjęcie jako podstawy obliczeń dla bezwzględnego spadku użyteczności związanego z terapią boceprewirem wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z marskością stanowi podejście konserwatywne.

Ze względu na brak innych danych, wartości dla terapii opartej na daklataswirze zaczerpnięto z dokumentu oryginalnego modelu [REDACTED] gdzie spadek użyteczności został określony na podstawie metaanalizy odpowiednich badań klinicznych (Tabela 40). Ponieważ wspomniany dokument podaje również wartości spadków użyteczności dla uwzględnionych w analizie komparatorów, raportowane wartości omawianych parametrów zostały uwzględnione w obliczeniach analizy wrażliwości. W przypadku komparatorów w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić dane z raportów NICE, gdyż uznano je za bardziej wiarygodne źródło danych.

Tabela 40.
Wartości spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową

Schemat	Populacja	Spadek użyteczności	SE	Źródło
DCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,00204	0,0002 ^a	[REDACTED]
	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	0,00204	0,0002 ^a	
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,00828	0,0008 ^a	
TPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1020	0,0102 ^b	NICE STA dla telaprewiru 2011 [95]
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,1540	0,0128 ^b	
BPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,0671	0,0062 ^a	NICE TA253 2012 [94]
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,0671	0,0062 ^a	
PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1090	0,0102 ^b	NICE STA dla telaprewiru 2011 [95]

a) określono na podstawie średniej relacji SE do średniego spadku użyteczności dla telaprewiru i interferonu pegylowanego, b) określono na podstawie przedziałów ufności raportowanych w dokumencie NICE STA dla telaprewiru 2011 [95]

Tabela 41.
Wartości spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową zgodne z [REDACTED]

Schemat	Populacja	Spadek użyteczności
DCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,00204
	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	0,00204
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,00828
TPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,12012
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,1482
BPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,10356
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,13236
PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,07524

Zestawienie wartości użyteczności przyjętych w analizie ekonomicznej oraz spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową przedstawiono tabelach poniżej (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stany zdrowia	Analiza podstawowa – Wright 2006 (SE ^a)	Analiza wrażliwości – Chong 2003
Włóknienie wątroby w stadium F2 – brak SVR	0,66 (0,031)	0,76
Włóknienie wątroby w stadium F3 – brak SVR	0,66 (0,031)	0,76
Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – brak SVR	0,55 (0,054)	0,74
Niewyrównana marskość wątroby (DC),	0,45 (0,031)	0,66
Rak wątrobowokomórkowy (HCC),	0,45 (0,031)	0,65
Przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok	0,45 (0,031)	0,69
Przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata	0,67 (0,066)	0,69
Włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR	0,72 (0,048)	0,83
Włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR	0,72 (0,048)	0,83
Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR	0,60 (0,054 ^b)	0,81

a) na podstawie MONARCH Technical Report [12], b) przyjęto takie jak dla stanu „Włóknienie wątroby w stadium F4”

Tabela 43.
Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową

Schemat	Populacja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
DCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,00204	0,00204
	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	0,00204	0,00204
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,00828	0,00828
TPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1020	0,12012
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,1540	0,1482
BPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,0671	0,10356
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,0671	0,13236
PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1090	0,07524

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

W Polsce leczenie WZW C finansowane jest w ramach programu lekowego. W ramach programu refundowane są:

- interferon pegylowany alfa-2a,
- interferon pegylowany alfa-2b,

- interferon rekombinowany alfa-2a,
- interferon rekombinowany alfa-2b,
- interferon naturalny,
- rybawiryna,
- boceprewir,
- telaprewir.

Ze względu na specyfikę programów lekowych, całkowite koszty terapii ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki).

W analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe refundowanych leków przeciwwirusowych zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 na dzień 1 marca 2015 roku [13] (Tabela 44).

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	Cena za jednostkę
Peginterferon alfa-2a	Pegasys	90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	405,00 zł	425,25 zł	425,25 zł	4 725,00 zł / mg
		135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
		270 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00 zł	311,85 zł	311,85 zł	6 237,00 zł / mg
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80 zł	748,44 zł	748,44 zł	6 237,00 zł / mg
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł	6 237,00 zł / mg
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00 zł	935,55 zł	935,55 zł	6 237,00 zł / mg
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00 zł	623,70 zł	623,70 zł	6 237,00 zł / mg
Boceprevirum	Victrelis	200 mg	336 kaps.	13 433,60 zł	14 105,28 zł	14 105,28 zł	0,21 zł / mg
Telaprevirum	Incivo	375 mg	42 tabl. (1 but.)	9 838,80 zł	10 330,74 zł	10 330,74 zł	0,66 zł / mg
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98 zł	1 325,08 zł	1 324,90 zł	0,06 zł / mg
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02 zł	1 987,67 zł	1 987,34 zł	0,06 zł / mg
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26 zł	1 656,12 zł	1 656,12 zł	0,06 zł / mg

[Redacted content]

W kolejnej tabeli (Tabela 46) przedstawiono koszty tygodniowej terapii p WZW C dla preparatów stosowanych w aktualnym programie lekowym oraz koszty terapii tygodniowej dla daklastawiru i [Redacted]. Dawkowanie poszczególnych leków przeciwwirusowych zostało określone zgodnie z programem lekowym leczenia przewlekłego WZW C [2] oraz projektem wnioskowanego programu lekowego [6].

Tabela 46.
Koszty tygodniowej terapii

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Peginterferon alfa-2a	180 µg / tydz.	850,50 zł
Peginterferon alfa-2b	1,5 µg / kg m.c. / tydz. (dla 76 kg – 0,114 mg / tydz.)	711,02 zł
Boceprewir	3 x 800 mg / dzień	3 526,32 zł
Telaprevirum	1125 mg (3 tabletki powlekane 375 mg) 2 x dziennie lub alternatywnie 750 mg (2 tabletki) 3 x dziennie	10 330,74 zł

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii
Ribavirinum	Copegus ≥ 75 kg m.c. – 1200 mg/dzień (w skojarzeniu z PegIFN α 2a)	uwzględnione w kosztach interferonów
	Rebetol 65–80 kg m.c. – 1000 mg/dzień (w skojarzeniu z PegIFN α 2b)	

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa były pokrywane przez producentów interferonów [97]. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową, jednak zgodnie ze sprawozdaniami NFZ [14] koszty ich refundacji są znikome (por. rozdz. 14.2). Urzędowa cena rybawiryny jest względnie wysoka – tydzień terapii kosztuje połowę kosztu tygodniowej terapii interferonem. Wydaje się iż najprawdopodobniej koszty rybawiryny pokrywane są przez producentów interferonów w ramach zawartych RSS-ów. Dlatego też w analizie przyjęto, iż koszty rybawiryny są uwzględnione w kosztach interferonów. Takie postępowanie w niniejszej analizie stanowi podejście konserwatywne, gdyż w jego wyniku zaniżane zostają koszty komparatora.

W analizie podstawowej jako koszt peginterferonu przyjęto koszt tańszego z dostępnych preparatów tego leku – PegIFN α 2b. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla PegIFN α 2a przy założeniu dawki 180 μ g / tydz.

W analizie przyjęto koszt terapii objawowej równy 0 zł. W analizach nie zostały naliczone żadne koszty leczenia objawowego, a jedynie koszty terapii występujących powikłań choroby. Terapia objawowa jest rozumiana, podobnie jak w oryginalnym modelu, jako brak leczenia przeciwwirusowego. Przy takim rozumieniu terapii objawowej dochodzi do ewentualnego zaniżenia w analizie kosztów związanych z objawowym leczeniem WZW C. Takie postępowanie w niniejszej analizie stanowi podejście konserwatywne, gdyż w jego wyniku zaniżane zostają koszty komparatora.

W kolejnej tabeli zestawiono całkowite koszty terapii dla rozważanych schematów leczenia (Tabela 47).

Tabela 47.
Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

	Schemat	Koszt schematu
PegIFNα2a + RBV	PR12	10 206 zł
	PR24	20 412 zł
	PR48	40 824 zł
	PR72	61 236 zł
PegIFNα2b + RBV	PR12	8 532 zł
	PR24	17 064 zł
	PR48	34 129 zł
	PR72	51 193 zł

	Schemat	Koszt schematu
Telaprevir + PegIFNα + RBV	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	141 033 zł ^a – 144 381 zł ^b
	TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	158 098 zł ^a – 164 793 zł ^b
Boceprevir + PegIFNα + RBV	PR4 + BPR24, razem 28 tygodni	104 540 zł ^a – 108 446 zł ^b
	PR4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	146 971 zł ^a – 153 666 zł ^b
	PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	189 287 zł ^a – 195 982 zł ^b
Terapia oparta na DCV	DCV, 24 tygodnie	██████████
	bez RSS	319 453 zł

a) przy uwzględnieniu kosztu PegIFN α 2b, b) przy uwzględnieniu kosztu PegIFN α 2a

Ceny hurtowe brutto rozpatrywanych komparatorów podawane w obwieszeniu Ministra Zdrowia zostały uwzględnione w ramach podstawowych obliczeń analizy. Ze względu na fakt, iż ceny hurtowe rozpatrywanych komparatorów publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, w analizie wrażliwości uwzględniono efektywne koszty komparatorów obliczone na podstawie komunikatu NFZ raportującego kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań w miesiącach styczeń–listopad 2014 roku [14]. Otrzymane w ten sposób koszty tygodniowych terapii zestawiono wraz z kosztami przyjętymi w analizie podstawowej (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszty tygodniowych terapii zgodne z obwieszczeniem MZ oraz określone na podstawie komunikatu NFZ

Substancja	Koszt tygodniowej terapii [zł]	
	Zgodne z Obwieszczeniem MZ (Analiza podstawowa)	Zgodne z komunikatem NFZ (Analiza wrażliwości)
PegIFNα2b	711,02 zł	677,21 zł
Telaprevir	10 330,74 zł	8 545,36 zł
Boceprevir	3 526,32 zł	3 502,16 zł

3.8.2. Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane, takie jak wysypka, świąd, anemia, biegunka i nudności. (por. rozdz. 3.3).

Wysypka, świąd

W analizie przyjęto, że koszt wystąpienia wysypki lub świądu to koszt jednej wizyty specjalistycznej oraz koszt jednego opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [98] (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszt wizyty specjalistycznej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt NFZ [zł]
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,0	35,00

Koszt opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20. lutego 2015 r. [13] (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt hydrokortyzonu

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15 mg	5909990950317	3,02 zł	3,17 zł	4,29 zł	3,73 zł	1,86 zł

Całkowity koszt leczenia wysypki lub świądu z perspektywy NFZ wynosi 36,86 zł, a z perspektywy wspólnej – 39,29 zł.

Anemia

W analizie przyjęto założenie, że pacjent z anemią otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych [99, 100]. Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [101] (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa ^a	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt świadczenia
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	3,47	52 zł	180,44 zł	2	360,88 zł

a) za jednostkę

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się (poza rozliczeniem wykorzystanych jednostek koncentratu krwi), w przypadku braku rozliczania pacjenta w ramach innych procedur, również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt procedury
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52 zł	260,00 zł

Łączny koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych przypadający na pacjenta wynosi 620,88 zł

Biegunka

Jako koszt leczenia biegunki przyjęto koszt wizyty specjalistycznej oraz koszt opakowania tabletek z loperamidem.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [98] (Tabela 49).

Tabela 53.
Koszt wizyty specjalistycznej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt NFZ [zł]
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,0	35,00

Koszt opakowania tabletek z loperamidem zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20. lutego 2015 r. [13] (Tabela 50).

Tabela 54.
Koszt hydrokortyzonu

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Loperamid WZF, 2 mg, 30 tabl.	5909990038220	5,18 zł	5,44 zł	7,57 zł	7,57 zł	3,78 zł

Całkowity koszt leczenia biegunki z perspektywy NFZ wynosi 38,78 zł, a z perspektywy wspólnej – 42,57 zł.

Nudności

W niniejszej analizie przyjęto, że na koszt leczenia nudności składa się koszt wizyty specjalistycznej i koszt tetyloperazyny.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [98] (Tabela 49).

Tabela 55.
Koszt wizyty specjalistycznej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt NFZ [zł]
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,0	35,00

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20. lutego 2015 r. [13], w Polsce tetyloperazylna jest dostępna w postaci tabletek oraz w postaci czopków (Tabela 50). Charakterystyka produktu leczniczego [102, 103] nie podaje jednoznacznie czasu trwania leczenia oraz dawkowania, dlatego w analizie przyjęto konserwatywnie koszt tańszego opakowania, tj. opakowania zawierającego czopki.

Tabela 56.
Koszt hydrokortyzonu

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Torecan, 6,5 mg, 50 tabl. powł.	5909990242511	18,54 zł	19,47zł	24,86 zł	24,86 zł	17,4 zł
Torecan, 6,5 mg, 6 czopków	5909990242610	9,59 zł	10,07 zł	13,58 zł	13,58 zł	9,51 zł

Całkowity koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ wynosi 44,51 zł, a z perspektywy wspólnej – 48,58 zł.

Podsumowanie

Całkowite koszty leczenia uwzględnionych w modelu działań niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 57). Ze względu na konstrukcję modelu, która wymaga wprowadzenia tygodniowego kosztu leczenia działania niepożądanego oraz ze względu na specyfikę leczenia wymienionych zdarzeń uwzględnione w niniejszej analizie (jednorazowe przetoczenie krwi lub jedna wizyta specjalistyczna wraz z jednym opakowaniem leku), poniższe koszty wprowadzono jako koszty tygodniowe, a czas trwania działań niepożądanych został ustawiony na 1 tydzień.

Tabela 57.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Wysypka	36,86 zł	39,29 zł
Świąd	36,86 zł	39,29 zł

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Anemia	620,88 zł	620,88 zł
Biegunka	38,78 zł	42,57 zł
Nudności	44,51 zł	48,58 zł

Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęte w niniejszej analizie są znacznie niższe od tych przyjętej w analizie dla telaprewiru [27], gdzie koszt ich leczenia wynosił około 1-3 tys. zł. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w analizie ekonomicznej dla telaprewiru uwzględniono tylko ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia niepożądane (stopień 3/4).

W niniejszej analizie ze względu na brak odpowiednich danych dla wszystkich interwencji, rozpatrzono działania niepożądane bez rozróżnienia stopnia ciężkości, co przekłada się na znacznie niższe koszty ich leczenia. Z uwagi na znacznie niższą częstość występowania działań niepożądanych w trakcie terapii opartej na daklataswirze w porównaniu z opcjonalnymi schematami leczenia, uwzględnienie niższych kosztów leczenia działań niepożądanych stanowi podejście konserwatywne.

3.8.3. Koszty stanów zdrowia

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących stanów zdrowia:

- włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR / brak SVR,
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT)
- po przeszczepie wątroby – z podziałem na pierwszy rok oraz kolejne lata.

W celu odnalezienia danych kosztowych dokonano przeszukania baz informacji medycznych PubMed [59] i GBL [16] oraz strony AOTMiT [17]. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 publikacje, w których autorzy wyznaczyli koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C w Polsce: Orlewska 2003 [104], Simon 2006 [105] i Kaczor 2012 [27, 106]. Szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.4).

Publikacja Orlewska 2003 to analiza kosztów-użyteczności, która porównuje PegIFN α 2a+RBV z IFN α 2b+RBV. Kosztów powikłań przewlekłego WZW C zostały wyznaczone na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie. Przeprowadzono również retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji.

W pracy Simon 2006 opisane są wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dla grupy 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. W przedstawionej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono również leki nierefundowane. Średni wiek badanych wynosił 44 lata, 32% spośród nich zakażonych było genotypem 2 lub 3. Łagodne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C stwierdzono u 15% pacjentów, natomiast umiarkowane u 78%. U 7% chorych zdiagnozowano marskość wątroby.

Kaczor 2012 przedstawia wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, uzyskane na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, które zostało przeprowadzone wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ze względu na brak jasnych informacji odnośnie roku w którym wyznaczono koszty, przyjęto iż dane z Kaczor 2012 wyrażone zostały w cenach za 2012 rok. W publikacji Kaczor 2012 zawarto jedynie zaokrąglone do jedności wartości kosztów z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Natomiast w Analizie ekonomicznej dla telaprewiru (AOTMiT - zlecenia 089/2012), powołując się na publikację Kaczor 2012, raportowano bardziej szczegółowe wartości kosztów z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów oraz dodatkowo podano koszty z perspektywy płatnika publicznego. Z tego powodu przyjęto w analizie wartości podane w analizie ekonomicznej dla telaprewiru.

Koszty raportowane w powyższych publikacjach zostały zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do grudnia 2014 [107]. Koszty stanów zdrowia raportowane w odnalezionych publikacjach zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW C z odnalezionych badań [zł]

Stan zdrowia	Simon 2006	Orlewska 2003	Kaczor 2012 (Analiza ekonomiczna dla telaprewiru, AOTMiT - zlecenia 089/2012)		
			NFZ	NFZ + pacjent	
WZW C	F1: 852 zł F2–F3: 1 167 zł	5 430 zł	Łagodne (bez SVR): 1 734 zł Łagodne (z SVR): 360 zł Umiarkowane (bez SVR): 2 290 zł Umiarkowane (z SVR): 468 zł	Łagodne (bez SVR): 2 432 zł Łagodne (z SVR): 431 zł Umiarkowane (bez SVR): 3 159 zł Umiarkowane (z SVR): 816 zł	
Marskość wątroby	15 947 zł	2 509 zł	Brak SVR: 3 294 zł SVR: 1 666 zł	Brak SVR: 5 095 zł SVR: 2 058 zł	
DC	Wodobrzusze	Reagujące	11 270 zł		
		Oporne	23 030 zł		
	Encefalopatia	1. rok	29 018 zł		
		Kolejne lata	33 132 zł	49 960 zł	10 989 zł
	Krwawienie z żyłaków przełyku	1. rok	78 487 zł		
		Kolejne lata	23 132 zł		
	Średnia	1. rok	35 450 zł		
		Kolejne lata	22 641 zł		
HCC	20 338 zł	51 666 zł	38 249 zł	39 707 zł	
LT	Pierwszy rok: 231 376 zł Kolejne lata: 39 222 zł	Pierwszy rok: 262 527 zł Kolejne lata: 43 929 zł	Przeszczep: 208 533 zł Pierwszy rok: 28 918 zł Kolejne lata: 19 336 zł	Przeszczep: 208 533 zł Pierwszy rok: 31 240 zł Kolejne lata: 20 373 zł	

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

W publikacjach Simon 2006 i Orlewska 2003 koszty zostały oszacowane w zbliżonym okresie czasowym. Większość wartości kosztowych podanych w Orlewska 2003 jest wyższych niż w Simon 2006, za wyjątkiem kosztu marskości wątroby. Specyfika choroby sugeruje, iż koszty leczenia marskości wątroby powinny być wyższe w porównaniu do kosztów łagodniejszych stadiów włóknienia wątroby.

W analizach kosztów z innych państw [66, 70, 108–115] koszty stanów włóknienia i koszty marskości wątroby różniły się 2–6-krotnie, a koszty stanów marskość wątroby i HCC – 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 pracy Kaczor 2012 są bardziej zbliżone do tych raportowanych w Orlewska 2003. Przyjęcie kosztów przedstawionych w Kaczor 2012 wydaje się być uzasadnione – koszty dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia są wyższe. Wartości raportowane w tej publikacji są również najnowszymi danymi odnalezionymi w ramach poszukiwań analiz kosztów, w szczególności uwzględniają dość aktualne zasady rozliczania świadczeń zdrowotnych, m.in. system JGP wprowadzony w 2008 roku.

Zgodnie z powyższym, w niniejszej analizie wykorzystano dane z badania Kaczor 2012 jako najbardziej aktualne i wiarygodne w kontekście rozważanego problemu. (Tabela 59). Dane z badania Orlewska 2003 i Simon 2006 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 59.
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	NFZ	NFZ + pacjent	
Włóknienie wątroby w stadium F2	SVR	468 zł	816 zł
	Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł
Włóknienie wątroby w stadium F3	SVR	468 zł	816 zł
	Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł
Wyrównana marskość wątroby (F4)	SVR	1 666 zł	2 058 zł
	Brak SVR	3 294 zł	5 095 zł
Niewyrównana marskość wątroby		10 989 zł	15 157 zł
Rak wątrobowokomórkowy		38 249 zł	39 707 zł
Przeszczep wątroby		208 533 zł	208 533 zł
Po przeszczepie wątroby	Pierwszy rok	28 918 zł	31 240 zł
	Kolejne lata	19 336 zł	20 373 zł

3.8.4. Koszty monitorowania i diagnostyki

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków rozliczanie jest w ramach diagnostyki w programie lekowym.

W ramach kwalifikacji do programu lekowego dla DCV w projektowanym kształcie, stopień uszkodzenia wątroby oceniany będzie przy pomocy nieinwazyjnych metod o potwierdzonej naukowo wiarygodności (elastografia, metody biochemiczne). Aktualnie, w genotypie 1 w celu oceny stopnia włóknienia wątroby wykonuje się biopsję (jedynie w szczególnych przypadkach, określonych w programie lekowym, za zgodą konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego).

Badanie elastograficzne jest bezbolesne i nie wiąże się z ryzykiem powikłań u pacjentów. W przypadku biopsji ryzyko poważnych powikłań wynosi ok. 1%, natomiast częstość występowania dolegliwości bólowych wymagających leczenia farmakologicznego wynosi ok. 20%, niekiedy dolegliwości te wymagają podania narkotycznych środków przeciwbólowych [116]. Dodatkowo, jest to badanie kilkakrotnie tańsze niż biopsja – zgodnie z szacunkami prof. Flisiaka koszt wykonania biopsji wynosi ok. 1000-2500 zł, natomiast koszt badania elastograficznego wynosi 50-400 zł [117, 118]. Mniej inwazyjne metody, jak elastografia, są rekomendowane przez towarzystwa hepatologiczne i ekspertów jako pierwsza metoda oceny włóknienia wątroby, natomiast biopsja powinna być stosowana w przypadku niepewności wyników lub współistniejących zakażeń [119, 120].

Ewentualne oszczędności związane z obniżeniem kosztów monitorowania terapii wynikające z wykonywaniem elastografii zamiast biopsji w przypadku kwalifikacji do terapii opartej na DCV będą nieznaczące jako, że koszty kwalifikacji do leczenia stanowią jedynie część całkowitych kosztów diagnostyki w programie lekowym. Ponadto brak jest możliwości precyzyjnego określenia potencjalnych oszczędności związanych z wykonywaniem badania elastograficznego zamiast biopsji i potencjalnej wyceny diagnostyki w ramach leczenia w projektowanym programie lekowym. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że obecnie diagnostyka wyceniana jest na tym samym poziomie również w leczeniu pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 i 3, u których badanie elastograficzne jest dopuszczalne bez ograniczeń, nie można wykluczyć, że pomimo uwzględnienia badania elastograficznego w projektowanym programie lekowym, wycena diagnostyki zostanie na dotychczas obowiązującym poziomie.

W związku z powyższym, konserwatywnie, oszczędności związane z zastosowaniem badania elastograficznego zamiast biopsji nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie i przyjęto, że wycena świadczeń związanych z realizacją programów lekowych dla przewlekłego WZW C będzie identyczna z wyceną określoną w aktualnie obowiązującym programie lekowym i że wartość punktowa dla diagnostyki podczas terapii opartej na DCV będzie taka sama jak obecnie dla terapii PegIFN α .

Koszty rocznego ryczału za diagnostykę dla peginterferonu (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami) zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [121]. Roczny koszt monitorowania dla PegIFN α wynosi 3 588 zł (Tabela 60). W analizie przyjęto iż diagnostyka i monitorowanie dla terapii daklataswirem będzie wyceniona tak samo jak dla peginterferonu.

Tabela 60.
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

Ryczałt roczny rozliczany jest jednorazowo raz w roku, proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie. Koszty diagnostyki dla odpowiedniego okresu naliczono proporcjonalnie do pobytu pacjenta w programie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 61). W analizie koszty badania kwalifikującego oraz dalszych badań w grupie leczonych nie zostały wyróżnione – uwzględniono je w ramach kosztów wyznaczonych dla odpowiedniego tygodnia terapii.

Tabela 61.
Koszty monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego dla WZW C

Długość terapii	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

4. WYNIKI

Niniejszy rozdział zawiera zestawienie wyników analizy dla porównania poszczególnych schematów, w tym wyniki inkrementalne.

Populacje oraz porównania rozważane w analizie ekonomicznej wraz z odpowiadającymi im opcjami, które należy wybrać w pliku obliczeniowym modelu w celu przeprowadzenia symulacji, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Zestawienie porównań uwzględnionych w analizie

Populacja	Interwencja	Komparator	Opcje modelu		
			Patient Population, Genotype	Treatment Arm	Control Arm
Pacjenci uprzednio nieleczeni	██████	PR48	Treatment Naive, Genotype 1b	DCV – Naïve (bez RSS) DCV – RSS – Naïve (z uwzględnieniem RSS)	PR48 - Naïve
		TPR			TPR - Naïve
		BPR			BPR - Naïve
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	██████	TPR	Treatment Experienced, Genotype 1b	DCV – Experienced (bez RSS) DCV – RSS – Experienced (z uwzględnieniem RSS)	TPR - Experienced
		BPR			BPR - Experienced
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	██████	terapia objawowa	Treatment IFN-ineligible/intolerant, Genotype 1b	DCV - IFN-ineligible/intolerant (bez RSS) DCV – RSS – IFN-ineligible/intolerant (z uwzględnieniem RSS)	No treatment

4.1. Wyniki kliniczne

4.1.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł ██████ dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z ██████ 49% dla schematu PR48, 65% dla schematu BPR i 78% dla schematu TPR. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 1,87 QALY dla porównania DCV w skojarzeniu z ██████ z terapią PR48, 1,13 QALY dla porównania ze schematem BPR i 0,59 QALY dla porównania ze schematem TPR oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 1,73 LY, 1,05 LY i 0,51 LY (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki kliniczne, pacjenci uprzednio nieleczeni

Wynik	DCV █████	PR48	TPR	BPR	Różnica DCV vs		
					PR48	TPR	BPR
SVR	████	49%	78%	65%	████	████	████
QALY	12,60	10,73	12,00	11,47	1,87	0,59	1,13
LY ^a	18,38	16,65	17,88	17,34	1,73	0,51	1,05

a) niedyskontowane

4.1.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł █████ dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ 65% dla schematu BPR i 69% dla schematu TPR. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,70 QALY dla porównania DCV w skojarzeniu z █████ ze schematem BPR i 0,61 QALY dla porównania ze schematem TPR oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,59 LY i 0,46 LY (Tabela 64).

Tabela 64.
Wyniki kliniczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Wynik	DCV █████	TPR	BPR	Różnica DCV vs	
				TPR	BPR
SVR	████	69%	65%	████	████
QALY	11,17	10,55	10,46	0,61	0,70
LY ^a	16,47	16,00	15,87	0,46	0,59

a) niedyskontowane

4.1.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR wyniósł █████ dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ i 0% dla terapii objawowej. Różnica ta przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 3,64 QALY oraz różnicę w długości życia wynoszącą 3,57 LY (Tabela 65).

Tabela 65.
Wyniki kliniczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Wynik	DCV █████	Terapia objawowa	Różnica DCV vs Terapia objawowa
SVR	████	0%	████
QALY	12,35	8,71	3,64
LY ^a	18,14	14,57	3,57

a) niedyskontowane

4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

4.2.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematami DCV w skojarzeniu z [REDACTED] a schematami PR48, BPR i TPR wyniosła odpowiednio [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 74).

Tabela 66.
Wyniki ekonomiczne, pacjenci uprzednio nieleczeni

	DCV [REDACTED]	PR48	TPR	BPR	Różnica DCV vs		
					PR48	TPR	BPR
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	[REDACTED]	35 133 zł	134 827 zł	122 519 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii przeciwwirusowej	[REDACTED]	31 583 zł	132 178 zł	119 481 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 881 zł	3 341 zł	2 293 zł	2 678 zł	-1 460 zł	-412 zł	-797 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	17 zł	210 zł	356 zł	360 zł	-193 zł	-339 zł	-343 zł
Pozostałe koszty	17 624 zł	41 740 zł	24 710 zł	32 220 zł	-24 116 zł	-7 086 zł	-14 596 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	76 873 zł	159 536 zł	154 739 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	[REDACTED]	35 136 zł	134 831 zł	122 523 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii przeciwwirusowej	[REDACTED]	31 583 zł	132 178 zł	119 481 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 881 zł	3 341 zł	2 293 zł	2 678 zł	-1 460 zł	-412 zł	-797 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	18 zł	213 zł	361 zł	364 zł	-195 zł	-343 zł	-346 zł
Pozostałe koszty	24 561 zł	53 745 zł	33 136 zł	42 225 zł	-29 184 zł	-8 575 zł	-17 664 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	88 882 zł	167 967 zł	164 747 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV w skojarzeniu z [REDACTED] zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 67).

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV z BPR została oszacowana na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z TPR – [REDACTED] odpowiednio (Tabela 67).

Tabela 67.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci uprzednio nieleczeni

Wynik	DCV vs PR48	DCV vs TPR	DCV vs BPR
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematami DCV w skojarzeniu z [REDACTED] a schematami BPR i TPR wyniosła odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 68).

Tabela 68.
Wyniki ekonomiczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

	DCV [REDACTED]	TPR	BPR	Różnica DCV vs	
				TPR	BPR
Perspektywa płatnika publicznego					
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	[REDACTED]	143 145 zł	165 006 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii przeciwwirusowej	[REDACTED]	140 155 zł	161 352 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 906 zł	2 723 zł	3 344 zł	-817 zł	-1 438 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	23 zł	266 zł	310 zł	-243 zł	-286 zł
Pozostałe koszty	20 607 zł	28 263 zł	30 395 zł	-7 656 zł	-9 788 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	171 408 zł	195 401 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów					
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	[REDACTED]	143 149 zł	165 010 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

	DCV [REDACTED]	TPR	BPR	Różnica DCV vs	
				TPR	BPR
Koszty terapii przeciwwirusowej	[REDACTED]	140 155 zł	161 352 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 906 zł	2 723 zł	3 344 zł	-817 zł	-1 438 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	25 zł	271 zł	313 zł	-246 zł	-289 zł
Pozostałe koszty	27 908 zł	37 183 zł	39 765 zł	-9 274 zł	-11 857 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	180 331 zł	204 775 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV z BPR została oszacowana na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z TPR – [REDACTED] odpowiednio.

Tabela 69. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Wynik	DCV vs TPR	DCV vs BPR
Perspektywa płatnika publicznego		
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV i terapią objawową wyniosła [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 70).

Tabela 70. Wyniki ekonomiczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

	DCV [REDACTED]	Terapia objawowa	Różnica DCV vs Terapia objawowa
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	[REDACTED]	0 zł	[REDACTED]

	DCV █████	Terapia objawowa	Różnica DCV vs Terapia objawowa
Koszty terapii przeciwwirusowej	█████	0 zł	█████
Koszty monitorowania i diagnostyki	█████	0 zł	█████
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	███	0 zł	███
Pozostałe koszty	█████	70 848 zł	█████
Koszty całkowite	█████	70 848 zł	█████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	█████	0 zł	█████
Koszty terapii przeciwwirusowej	█████	0 zł	█████
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 890 zł	0 zł	1 890 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	36 zł	0 zł	36 zł
Pozostałe koszty	28 635 zł	88 969 zł	-60 334 zł
Koszty całkowite	█████	88 969 zł	█████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ zamiast terapii objawowej wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości █████ z perspektywy płatnika publicznego i █████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na █████ z perspektywy płatnika publicznego i █████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 71).

Tabela 71.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Wynik	DCV vs Terapia objawowa
Perspektywa płatnika publicznego	
ICUR	█████
Progowa cena zbytu netto	█████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
ICUR	█████
Progowa cena zbytu netto	█████

4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

4.3.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematami DCV w skojarzeniu z █████ a schematami PR48, BPR i TPR wyniosła odpowiednio 252 242 zł, 174 376 zł i 169 579 zł z perspektywy płatnika

publicznego oraz 247 172 zł, 171 306 zł i 168 086 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 72).

Tabela 72.
Wyniki ekonomiczne, pacjenci uprzednio nieleczeni

	DCV	PR48	TPR	BPR	Różnica DCV vs		
					PR48	TPR	BPR
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	311 491 zł	35 133 zł	134 827 zł	122 519 zł	276 358 zł	176 664 zł	188 973 zł
Koszty terapii przeciwwirusowej	309 594 zł	31 583 zł	132 178 zł	119 481 zł	278 011 zł	177 416 zł	190 112 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 881 zł	3 341 zł	2 293 zł	2 678 zł	-1 460 zł	-412 zł	-797 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	17 zł	210 zł	356 zł	360 zł	-193 zł	-339 zł	-343 zł
Pozostałe koszty	17 624 zł	41 740 zł	24 710 zł	32 220 zł	-24 116 zł	-7 086 zł	-14 596 zł
Koszty całkowite	329 115 zł	76 873 zł	159 536 zł	154 739 zł	252 242 zł	169 579 zł	174 376 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	311 492 zł	35 136 zł	134 831 zł	122 523 zł	276 356 zł	176 661 zł	188 970 zł
Koszty terapii przeciwwirusowej	309 594 zł	31 583 zł	132 178 zł	119 481 zł	278 011 zł	177 416 zł	190 112 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 881 zł	3 341 zł	2 293 zł	2 678 zł	-1 460 zł	-412 zł	-797 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	18 zł	213 zł	361 zł	364 zł	-195 zł	-343 zł	-346 zł
Pozostałe koszty	24 561 zł	53 745 zł	33 136 zł	42 225 zł	-29 184 zł	-8 575 zł	-17 664 zł
Koszty całkowite	336 054 zł	88 882 zł	167 967 zł	164 747 zł	247 172 zł	168 086 zł	171 306 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z zamiast PR48 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 135 212 zł z perspektywy płatnika publicznego i 132 494 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 37 510,77 zł z perspektywy płatnika publicznego i 38 279,60 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 73).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z zamiast BPR wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości z perspektywy płatnika publicznego i 152 036 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 35 922,02 zł z perspektywy płatnika publicznego i 36 387,59 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 73).

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDAKTOWANE] zamiast TPR wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 285 330 zł z perspektywy płatnika publicznego i 282 819 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 26 994,50 zł z perspektywy płatnika publicznego i 27 220,82 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 73).

Tabela 73.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci uprzednio nieleczeni

Wynik	DCV vs PR48	DCV vs TPR	DCV vs BPR
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	135 212 zł	285 330 zł	154 761 zł
Progowa cena zbytu netto	37 510,77 zł	26 994,50 zł	35 922,02 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	132 494 zł	282 819 zł	152 036 zł
Progowa cena zbytu netto	38 279,60 zł	27 220,82 zł	36 387,59 zł

4.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy schematami DCV, a schematami BPR i TPR wyniosła odpowiednio 141 592 zł i 165 586 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 139 521 zł i 163 965 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 74).

Tabela 74.
Wyniki ekonomiczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

	DCV [REDAKTOWANE]	TPR	BPR	Różnica DCV vs	
				TPR	BPR
Perspektywa płatnika publicznego					
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	316 387 zł	143 145 zł	165 006 zł	173 242 zł	151 380 zł
Koszty terapii przeciwwirusowej	314 457 zł	140 155 zł	161 352 zł	174 302 zł	153 105 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 906 zł	2 723 zł	3 344 zł	-817 zł	-1 438 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	23 zł	266 zł	310 zł	-243 zł	-286 zł
Pozostałe koszty	20 607 zł	28 263 zł	30 395 zł	-7 656 zł	-9 788 zł
Koszty całkowite	336 994 zł	171 408 zł	195 401 zł	165 586 zł	141 592 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów					
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	316 388 zł	143 149 zł	165 010 zł	173 239 zł	151 378 zł

	DCV	TPR	BPR	Różnica DCV vs	
				TPR	BPR
Koszty terapii przeciwwirusowej	314 457 zł	140 155 zł	161 352 zł	174 302 zł	153 105 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 906 zł	2 723 zł	3 344 zł	-817 zł	-1 438 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	25 zł	271 zł	313 zł	-246 zł	-289 zł
Pozostałe koszty	27 908 zł	37 183 zł	39 765 zł	-9 274 zł	-11 857 zł
Koszty całkowite	344 296 zł	180 331 zł	204 775 zł	163 965 zł	139 521 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z zamiast BPR wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 201 400 zł z perspektywy płatnika publicznego i 198 454 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z zamiast TPR wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 269 681 zł z perspektywy płatnika publicznego i 267 041 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowe ceny zbytu netto dla porównań ze schematami BPR i TPR wynoszą odpowiednio 33 345,12 zł i 28 173,09 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 33 654,38 zł i 28 415,15 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 75).

Tabela 75. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Wynik	DCV vs TPR	DCV vs BPR
Perspektywa płatnika publicznego		
ICUR	269 681 zł	201 400 zł
Progowa cena zbytu netto	28 173,09 zł	33 345,12 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
ICUR	267 041 zł	198 454 zł
Progowa cena zbytu netto	28 415,15 zł	33 654,38 zł

4.3.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV i terapią objawową wyniosła 263 371 zł z perspektywy płatnika publicznego i 252 896 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 76).

Tabela 76.
Wyniki ekonomiczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

	DCV	Terapia objawowa	Różnica DCV vs Terapia objawowa
Perspektywa płatnika publicznego			
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	313 228 zł	0 zł	313 228 zł
Koszty terapii przeciwwirusowej	311 304 zł	0 zł	311 304 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 890 zł	0 zł	1 890 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	35 zł	0 zł	35 zł
Pozostałe koszty	20 990 zł	70 848 zł	-49 858 zł
Koszty całkowite	334 219 zł	70 848 zł	263 371 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Całkowite koszty leczenia przeciwwirusowego	313 230 zł	0 zł	313 230 zł
Koszty terapii przeciwwirusowej	311 304 zł	0 zł	311 304 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	1 890 zł	0 zł	1 890 zł
Koszty związane z występowaniem działań niepożądanych	36 zł	0 zł	36 zł
Pozostałe koszty	28 635 zł	88 969 zł	-60 334 zł
Koszty całkowite	341 865 zł	88 969 zł	252 896 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z zamiast terapii objawowej wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 72 390 zł z perspektywy płatnika publicznego i 69 511 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 67 826,21 zł z perspektywy płatnika publicznego i 69 406,07 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 77).

Tabela 77.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Wynik	DCV vs Terapia objawowa
Perspektywa płatnika publicznego	
ICUR	72 390 zł
Progowa cena zbytu netto	67 826,21 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
ICUR	69 511 zł
Progowa cena zbytu netto	69 406,07 zł

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki analizy podstawowej założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- ceny interferonu pegylowanego alfa,
- cen komparatorów,
- kosztów stanu zdrowia,
- progresji choroby u pacjentów z SVR i marskością wątroby,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- wieku pacjentów
- struktury włóknienia wątroby,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową,
- efektywności terapii opartej na daklataswirze oraz terapii trójlekowej z telaprewirem w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 78). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 78.
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 AOTMiT 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	Koszty peginterferonu α (PegIFN α 2b)	Koszty PegIFN α 2a zamiast PegIFN α 2b	Drugi refundowany peginterferon α , droższy niż PegIFN α 2b
3a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych
3b		Na podstawie Orlewska 2003	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
4	Prawdopodobieństwo progresji choroby F4→DC i F4→HCC u pacjentów z SVR (założony brak progresji)	F4-SVR → DC: 0,013 F4-SVR → HCC: 0,010	Przyjęcie założenia o możliwości progresji choroby po uzyskaniu SVR na podstawie Ng 2011
5	Koszty komparatorów zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ	Koszty komparatorów zgodne z aktualnym komunikatem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań	Rzeczywiste ceny leków stosowanych w programie lekowym mogą się różnić od tych podawanych w Obwieszczeniu MZ
6	Śmiertelność pacjentów z HCC (0,421 – na podstawie El-Serag 2011)	0,258 (na podstawie Weinmann 2014)	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
7	Śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby (Pierwszy rok: 0,18 Kolejne lata: 0,042)	Pierwszy rok: 0,17 Kolejne lata: 0,074	Alternatywne dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby
8	Wiek pacjentów (na podstawie Kaczor 2012 Pacjenci wcześniej nieleczeni / z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów: 46 lat Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną: 51 lat)	na podstawie badań odnalezionych w GBL: 42 lata	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
9	Struktura zwłóknienia wątroby (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie badań Juszczyk 20014, Juszczyk 2005 i Kołakowska 2008	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
10	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
11	Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową (dla daklataswiru – na podstawie dokumentu [redacted] dla komparatorów – na podstawie raportów NICE)	Dla wszystkich interwencji – wartości raportowane w dokumencie [redacted]	Alternatywne źródło danych
12a	SVR dla daklataswiru i telaprewiru w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (zgodne z badaniami włączonymi do analizy klinicznej: DCV: [redacted] TPR: 78%)	Na podstawie porównania bezpośredniego z badania [redacted] – średnia dla stadiów zwłóknienia F0-F4 DCV: [redacted] TPR: 62%	Alternatywne dane z porównania bezpośredniego z badania [redacted]
12b		Na podstawie porównania bezpośredniego z badania [redacted] – średnia dla stadiów zwłóknienia F2-F4 DCV: [redacted] TPR: 51%	

5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

5.2.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Tabela 79.
Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs PR48, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV █████	PR48	DCV vs PR48	DCV █████	PR48	DCV vs PR48		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	█████	76 873 zł	77 828 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
1a	█████	76 873 zł	77 828 zł	10,53	9,09	1,44	█████	█████
1b	█████	125 144 zł	48 967 zł	21,35	17,51	3,84	█████	█████
1c	█████	76 873 zł	77 828 zł	21,35	17,51	3,84	█████	█████
2	█████	83 069 zł	71 633 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
3a	█████	134 990 zł	76 333 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
3b	█████	140 487 zł	78 302 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
4	█████	79 455 zł	79 967 zł	12,19	10,51	1,68	█████	█████
5	█████	75 372 zł	79 330 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
6	█████	81 653 zł	74 037 zł	12,61	10,81	1,81	█████	█████
7	█████	76 124 zł	78 423 zł	12,59	10,69	1,90	█████	█████
8	█████	78 373 zł	77 083 zł	13,36	11,27	2,08	█████	█████
9	█████	73 949 zł	78 459 zł	12,88	11,10	1,77	█████	█████
10	█████	76 873 zł	77 828 zł	15,02	12,99	2,03	█████	█████
11	█████	76 873 zł	77 828 zł	12,60	10,76	1,84	█████	█████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	█████	88 882 zł	72 759 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
1a	█████	88 882 zł	72 759 zł	10,53	9,09	1,44	█████	█████
1b	█████	148 147 zł	39 847 zł	21,35	17,51	3,84	█████	█████
1c	█████	88 882 zł	72 759 zł	21,35	17,51	3,84	█████	█████
2	█████	95 077 zł	66 563 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
3a	█████	134 993 zł	76 331 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
3b	█████	140 490 zł	78 300 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
4	█████	91 652 zł	75 054 zł	12,19	10,51	1,68	█████	█████
5	█████	87 380 zł	74 261 zł	12,60	10,73	1,87	█████	█████
6	█████	93 839 zł	68 826 zł	12,61	10,81	1,81	█████	█████
7	█████	88 092 zł	73 386 zł	12,59	10,69	1,90	█████	█████
8	█████	90 806 zł	71 896 zł	13,36	11,27	2,08	█████	█████

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	PR48	DCV vs PR48	DCV	PR48	DCV vs PR48		
9		85 736 zł	73 503 zł	12,88	11,10	1,77		
10		88 882 zł	72 759 zł	15,02	12,99	2,03		
11		88 882 zł	72 759 zł	12,60	10,76	1,84		

Tabela 80.
Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs TPR, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.		159 536 zł	-4 834 zł	12,60	12,00	0,59		
1a		159 536 zł	-4 834 zł	10,53	10,06	0,47		
1b		187 425 zł	-13 314 zł	21,35	20,17	1,17		
1c		159 536 zł	-4 834 zł	21,35	20,17	1,17		
2		163 614 zł	-8 912 zł	12,60	12,00	0,59		
3a		216 596 zł	-5 274 zł	12,60	12,00	0,59		
3b		223 484 zł	-4 695 zł	12,60	12,00	0,59		
4		163 628 zł	-4 206 zł	12,19	11,65	0,54		
5		139 297 zł	15 405 zł	12,60	12,00	0,59		
6		161 638 zł	-5 949 zł	12,61	12,04	0,58		
7		159 207 zł	-4 660 zł	12,59	11,98	0,60		
8		160 510 zł	-5 054 zł	13,36	12,70	0,66		
9		157 058 zł	-4 649 zł	12,88	12,31	0,57		
10		159 536 zł	-4 834 zł	15,02	14,37	0,65		
11		159 536 zł	-4 834 zł	12,60	11,99	0,60		
12a		168 684 zł	-13 764 zł	12,58	11,34	1,24		
12b		175 360 zł	-22 243 zł	12,71	10,85	1,86		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.		167 967 zł	-6 327 zł	12,60	12,00	0,59		
1a		167 967 zł	-6 327 zł	10,53	10,06	0,47		
1b		203 990 zł	-15 997 zł	21,35	20,17	1,17		
1c		167 967 zł	-6 327 zł	21,35	20,17	1,17		
2		172 045 zł	-10 404 zł	12,60	12,00	0,59		
3a		216 601 zł	-5 277 zł	12,60	12,00	0,59		
3b		223 489 zł	-4 699 zł	12,60	12,00	0,59		
4		172 358 zł	-5 652 zł	12,19	11,65	0,54		
5		147 728 zł	13 913 zł	12,60	12,00	0,59		
6		170 147 zł	-7 482 zł	12,61	12,04	0,58		
7		167 620 zł	-6 143 zł	12,59	11,98	0,60		
8		169 283 zł	-6 580 zł	13,36	12,70	0,66		
9		165 347 zł	-6 108 zł	12,88	12,31	0,57		
10		167 967 zł	-6 327 zł	15,02	14,37	0,65		
11		167 967 zł	-6 327 zł	12,60	11,99	0,60		
12a		179 037 zł	-17 133 zł	12,58	11,34	1,24		
12b		187 115 zł	-27 394 zł	12,71	10,85	1,86		

Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs BPR, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.		154 739 zł	-37 zł	12,60	11,47	1,13		
1a		154 739 zł	-37 zł	10,53	9,66	0,87		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
1b		191 616 zł	-17 505 zł	21,35	19,03	2,32		
1c		154 739 zł	-37 zł	21,35	19,03	2,32		
2		159 595 zł	-4 893 zł	12,60	11,47	1,13		
3a		212 265 zł	-942 zł	12,60	11,47	1,13		
3b		218 540 zł	250 zł	12,60	11,47	1,13		
4		158 165 zł	1 257 zł	12,19	11,17	1,02		
5		152 913 zł	1 789 zł	12,60	11,47	1,13		
6		158 022 zł	-2 332 zł	12,61	11,52	1,09		
7		154 224 zł	323 zł	12,59	11,44	1,15		
8		155 945 zł	-488 zł	13,36	12,10	1,26		
9		152 064 zł	344 zł	12,88	11,80	1,07		
10		154 739 zł	-37 zł	15,02	13,79	1,23		
11		154 739 zł	-37 zł	12,60	11,44	1,15		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.		164 747 zł	-3 107 zł	12,60	11,47	1,13		
1a		164 747 zł	-3 107 zł	10,53	9,66	0,87		
1b		211 020 zł	-23 027 zł	21,35	19,03	2,32		
1c		164 747 zł	-3 107 zł	21,35	19,03	2,32		
2		169 603 zł	-7 963 zł	12,60	11,47	1,13		
3a		212 269 zł	-945 zł	12,60	11,47	1,13		
3b		218 544 zł	247 zł	12,60	11,47	1,13		
4		168 424 zł	-1 718 zł	12,19	11,17	1,02		
5		162 921 zł	-1 281 zł	12,60	11,47	1,13		
6		168 152 zł	-5 487 zł	12,61	11,52	1,09		
7		164 205 zł	-2 728 zł	12,59	11,44	1,15		
8		166 332 zł	-3 629 zł	13,36	12,10	1,26		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV [REDACTED]	BPR	DCV vs BPR	DCV [REDACTED]	BPR	DCV vs BPR		
9	[REDACTED]	161 895 zł	-2 657 zł	12,88	11,80	1,07	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	164 747 zł	-3 107 zł	15,02	13,79	1,23	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	164 747 zł	-3 107 zł	12,60	11,44	1,15	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Tabela 82.
Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs TPR, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV [REDACTED]	TPR	DCV vs TPR	DCV [REDACTED]	TPR	DCV vs TPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	[REDACTED]	171 408 zł	-11 567 zł	11,17	10,55	0,61	[REDACTED]	[REDACTED]
1a	[REDACTED]	171 408 zł	-11 567 zł	9,52	9,01	0,51	[REDACTED]	[REDACTED]
1b	[REDACTED]	199 887 zł	-19 818 zł	17,73	16,65	1,08	[REDACTED]	[REDACTED]
1c	[REDACTED]	171 408 zł	-11 567 zł	17,73	16,65	1,08	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	176 354 zł	-16 514 zł	11,17	10,55	0,61	[REDACTED]	[REDACTED]
3a	[REDACTED]	226 322 zł	-12 158 zł	11,17	10,55	0,61	[REDACTED]	[REDACTED]
3b	[REDACTED]	230 509 zł	-11 726 zł	11,17	10,55	0,61	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	175 052 zł	-10 860 zł	10,85	10,29	0,56	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	150 344 zł	9 496 zł	11,17	10,55	0,61	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	174 199 zł	-12 778 zł	11,19	10,60	0,60	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	170 990 zł	-11 386 zł	11,15	10,53	0,62	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	174 256 zł	-12 206 zł	12,87	12,09	0,78	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	168 441 zł	-11 197 zł	11,47	10,89	0,58	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	171 408 zł	-11 567 zł	13,36	12,70	0,66	[REDACTED]	[REDACTED]

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
11		171 408 zł	-11 567 zł	11,17	10,56	0,61		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.		180 331 zł	-13 189 zł	11,17	10,55	0,61		
1a		180 331 zł	-13 189 zł	9,52	9,01	0,51		
1b		216 190 zł	-22 634 zł	17,73	16,65	1,08		
1c		180 331 zł	-13 189 zł	17,73	16,65	1,08		
2		185 278 zł	-18 135 zł	11,17	10,55	0,61		
3a		226 326 zł	-12 161 zł	11,17	10,55	0,61		
3b		230 513 zł	-11 729 zł	11,17	10,55	0,61		
4		184 255 zł	-12 427 zł	10,85	10,29	0,56		
5		159 268 zł	7 875 zł	11,17	10,55	0,61		
6		183 226 zł	-14 444 zł	11,19	10,60	0,60		
7		179 891 zł	-12 998 zł	11,15	10,53	0,62		
8		184 092 zł	-13 931 zł	12,87	12,09	0,78		
9		177 144 zł	-12 756 zł	11,47	10,89	0,58		
10		180 331 zł	-13 189 zł	13,36	12,70	0,66		
11		180 331 zł	-13 189 zł	11,17	10,56	0,61		

Tabela 83.

Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs BPR, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.		195 401 zł	-35 561 zł	11,17	10,46	0,70		
1a		195 401 zł	-35 561 zł	9,52	8,95	0,57		
1b		226 179 zł	-46 109 zł	17,73	16,43	1,30		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
1c		195 401 zł	-35 561 zł	17,73	16,43	1,30		
2		201 604 zł	-41 764 zł	11,17	10,46	0,70		
3a		250 480 zł	-36 316 zł	11,17	10,46	0,70		
3b		254 547 zł	-35 764 zł	11,17	10,46	0,70		
4		198 848 zł	-34 656 zł	10,85	10,21	0,64		
5		193 009 zł	-33 169 zł	11,17	10,46	0,70		
6		198 530 zł	-37 109 zł	11,19	10,51	0,68		
7		194 933 zł	-35 329 zł	11,15	10,44	0,72		
8		198 427 zł	-36 378 zł	12,87	11,96	0,91		
9		192 332 zł	-35 087 zł	11,47	10,81	0,65		
10		195 401 zł	-35 561 zł	13,36	12,60	0,76		
11		195 401 zł	-35 561 zł	11,17	10,41	0,76		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.		204 775 zł	-37 632 zł	11,17	10,46	0,70		
1a		204 775 zł	-37 632 zł	9,52	8,95	0,57		
1b		243 264 zł	-49 708 zł	17,73	16,43	1,30		
1c		204 775 zł	-37 632 zł	17,73	16,43	1,30		
2		210 978 zł	-43 835 zł	11,17	10,46	0,70		
3a		250 484 zł	-36 319 zł	11,17	10,46	0,70		
3b		254 550 zł	-35 767 zł	11,17	10,46	0,70		
4		208 486 zł	-36 658 zł	10,85	10,21	0,64		
5		202 383 zł	-35 240 zł	11,17	10,46	0,70		
6		208 019 zł	-39 237 zł	11,19	10,51	0,68		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
7		204 282 zł	-37 388 zł	11,15	10,44	0,72		
8		208 742 zł	-38 582 zł	12,87	11,96	0,91		
9		201 468 zł	-37 080 zł	11,47	10,81	0,65		
10		204 775 zł	-37 632 zł	13,36	12,60	0,76		
11		204 775 zł	-37 632 zł	11,17	10,41	0,76		

5.2.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Tabela 84. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, wyniki z RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR vs Terapia objawowa	Cena progowa
	DCV	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa	DCV	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.		70 848 zł	87 994 zł	12,35	8,71	3,64		
1a		70 848 zł	87 994 zł	10,35	7,58	2,77		
1b		153 953 zł	28 327 zł	20,83	13,11	7,72		
1c		70 848 zł	87 994 zł	20,83	13,11	7,72		
3a		130 769 zł	84 901 zł	12,35	8,71	3,64		
3b		133 890 zł	88 973 zł	12,35	8,71	3,64		
4		70 848 zł	92 416 zł	11,97	8,71	3,26		
6		80 204 zł	80 155 zł	12,37	8,86	3,51		
7		69 380 zł	89 224 zł	12,34	8,63	3,71		
8		73 248 zł	86 452 zł	13,08	8,99	4,09		
9		67 163 zł	89 297 zł	12,64	9,19	3,45		
10		70 848 zł	87 994 zł	14,75	10,77	3,98		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.		88 969 zł	77 519 zł	12,35	8,71	3,64		
1a		88 969 zł	77 519 zł	10,35	7,58	2,77		
1b		187 958 zł	9 478 zł	20,83	13,11	7,72		
1c		88 969 zł	77 519 zł	20,83	13,11	7,72		

Scen.	Koszty			QALY			ICUR vs Terapia objawowa	Cena progowa
	DCV █████	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa	DCV █████	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa		
3a	█████	130 769 zł	84 903 zł	12,35	8,71	3,64	█████	█████
3b	█████	133 890 zł	88 974 zł	12,35	8,71	3,64	█████	█████
4	█████	88 969 zł	82 264 zł	11,97	8,71	3,26	█████	█████
6	█████	98 672 zł	69 389 zł	12,37	8,86	3,51	█████	█████
7	█████	87 423 zł	78 814 zł	12,34	8,63	3,71	█████	█████
8	█████	91 935 zł	75 735 zł	13,08	8,99	4,09	█████	█████
9	█████	84 925 zł	79 057 zł	12,64	9,19	3,45	█████	█████
10	█████	88 969 zł	77 519 zł	14,75	10,77	3,98	█████	█████

5.3. Wyniki bez RSS

5.3.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Tabela 85.

Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs PR48, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV █████	PR48	DCV vs PR48	DCV █████	PR48	DCV vs PR48		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	329 115 zł	76 873 zł	252 242 zł	12,60	10,73	1,87	135 212 zł	37 510,77 zł
1a	329 115 zł	76 873 zł	252 242 zł	10,53	9,09	1,44	174 691 zł	29 865,32 zł
1b	348 524 zł	125 144 zł	223 380 zł	21,35	17,51	3,84	58 180 zł	77 683,45 zł
1c	329 115 zł	76 873 zł	252 242 zł	21,35	17,51	3,84	65 697 zł	73 306,52 zł
2	329 115 zł	83 069 zł	246 046 zł	12,60	10,73	1,87	131 890 zł	38 450,36 zł
3a	385 735 zł	134 990 zł	250 746 zł	12,60	10,73	1,87	134 410 zł	37 737,63 zł
3b	393 202 zł	140 487 zł	252 715 zł	12,60	10,73	1,87	135 465 zł	37 438,95 zł
4	333 835 zł	79 455 zł	254 381 zł	12,19	10,51	1,68	151 292 zł	33 847,17 zł
5	329 115 zł	75 372 zł	253 744 zł	12,60	10,73	1,87	136 017 zł	37 283,03 zł
6	330 103 zł	81 653 zł	248 450 zł	12,61	10,81	1,81	137 629 zł	36 992,00 zł
7	328 960 zł	76 124 zł	252 837 zł	12,59	10,69	1,90	133 194 zł	38 014,01 zł
8	329 870 zł	78 373 zł	251 496 zł	13,36	11,27	2,08	120 625 zł	41 602,55 zł
9	326 822 zł	73 949 zł	252 872 zł	12,88	11,10	1,77	142 492 zł	35 766,83 zł
10	329 115 zł	76 873 zł	252 242 zł	15,02	12,99	2,03	124 123 zł	40 532,90 zł
11	329 115 zł	76 873 zł	252 242 zł	12,60	10,76	1,84	137 335 zł	36 987,82 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	PR48	DCV vs PR48	DCV	PR48	DCV vs PR48		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	336 054 zł	88 882 zł	247 172 zł	12,60	10,73	1,87	132 494 zł	38 279,60 zł
1a	336 054 zł	88 882 zł	247 172 zł	10,53	9,09	1,44	171 180 zł	30 634,14 zł
1b	362 407 zł	148 147 zł	214 260 zł	21,35	17,51	3,84	55 805 zł	79 066,53 zł
1c	336 054 zł	88 882 zł	247 172 zł	21,35	17,51	3,84	64 377 zł	74 075,35 zł
2	336 054 zł	95 077 zł	240 976 zł	12,60	10,73	1,87	129 173 zł	39 219,19 zł
3a	385 737 zł	134 993 zł	250 744 zł	12,60	10,73	1,87	134 409 zł	37 737,94 zł
3b	393 204 zł	140 490 zł	252 713 zł	12,60	10,73	1,87	135 464 zł	37 439,27 zł
4	341 119 zł	91 652 zł	249 467 zł	12,19	10,51	1,68	148 369 zł	34 592,27 zł
5	336 054 zł	87 380 zł	248 674 zł	12,60	10,73	1,87	133 299 zł	38 051,86 zł
6	337 078 zł	93 839 zł	243 240 zł	12,61	10,81	1,81	134 743 zł	37 782,17 zł
7	335 890 zł	88 092 zł	247 799 zł	12,59	10,69	1,90	130 540 zł	38 778,00 zł
8	337 116 zł	90 806 zł	246 310 zł	13,36	11,27	2,08	118 138 zł	42 389,12 zł
9	333 652 zł	85 736 zł	247 916 zł	12,88	11,10	1,77	139 700 zł	36 518,44 zł
10	336 054 zł	88 882 zł	247 172 zł	15,02	12,99	2,03	121 629 zł	41 301,73 zł
11	336 054 zł	88 882 zł	247 172 zł	12,60	10,76	1,84	134 574 zł	37 756,64 zł

Tabela 86.

Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs TPR, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	329 115 zł	159 536 zł	169 579 zł	12,60	12,00	0,59	285 330 zł	26 994,50 zł
1a	329 115 zł	159 536 zł	169 579 zł	10,53	10,06	0,47	360 458 zł	24 748,18 zł
1b	348 524 zł	187 425 zł	161 099 zł	21,35	20,17	1,17	137 188 zł	38 797,69 zł
1c	329 115 zł	159 536 zł	169 579 zł	21,35	20,17	1,17	144 410 zł	37 511,70 zł
2	329 115 zł	163 614 zł	165 502 zł	12,60	12,00	0,59	278 469 zł	27 612,83 zł
3a	385 735 zł	216 596 zł	169 139 zł	12,60	12,00	0,59	284 590 zł	27 061,15 zł
3b	393 202 zł	223 484 zł	169 718 zł	12,60	12,00	0,59	285 564 zł	26 973,40 zł
4	333 835 zł	163 628 zł	170 207 zł	12,19	11,65	0,54	315 068 zł	25 918,09 zł
5	329 115 zł	139 297 zł	189 818 zł	12,60	12,00	0,59	319 384 zł	23 925,10 zł
6	330 103 zł	161 638 zł	168 465 zł	12,61	12,04	0,58	292 167 zł	26 842,08 zł
7	328 960 zł	159 207 zł	169 754 zł	12,59	11,98	0,60	281 076 zł	27 142,36 zł
8	329 870 zł	160 510 zł	169 360 zł	13,36	12,70	0,66	257 077 zł	28 196,71 zł
9	326 822 zł	157 058 zł	169 764 zł	12,88	12,31	0,57	298 907 zł	26 488,09 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
10	329 115 zł	159 536 zł	169 579 zł	15,02	14,37	0,65	262 171 zł	27 946,51 zł
11	329 115 zł	159 536 zł	169 579 zł	12,60	11,99	0,60	280 522 zł	27 179,22 zł
12a	329 333 zł	168 684 zł	160 649 zł	12,58	11,34	1,24	129 346 zł	40 094,05 zł
12b	327 530 zł	175 360 zł	152 170 zł	12,71	10,85	1,86	81 905 zł	52 548,40 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	336 054 zł	167 967 zł	168 086 zł	12,60	12,00	0,59	282 819 zł	27 220,82 zł
1a	336 054 zł	167 967 zł	168 086 zł	10,53	10,06	0,47	357 286 zł	24 974,50 zł
1b	362 407 zł	203 990 zł	158 417 zł	21,35	20,17	1,17	134 904 zł	39 204,49 zł
1c	336 054 zł	167 967 zł	168 086 zł	21,35	20,17	1,17	143 139 zł	37 738,02 zł
2	336 054 zł	172 045 zł	164 009 zł	12,60	12,00	0,59	275 958 zł	27 839,15 zł
3a	385 737 zł	216 601 zł	169 136 zł	12,60	12,00	0,59	284 584 zł	27 061,68 zł
3b	393 204 zł	223 489 zł	169 714 zł	12,60	12,00	0,59	285 558 zł	26 973,92 zł
4	341 119 zł	172 358 zł	168 761 zł	12,19	11,65	0,54	312 391 zł	26 137,44 zł
5	336 054 zł	147 728 zł	188 326 zł	12,60	12,00	0,59	316 873 zł	24 151,43 zł
6	337 078 zł	170 147 zł	166 931 zł	12,61	12,04	0,58	289 507 zł	27 074,67 zł
7	335 890 zł	167 620 zł	168 271 zł	12,59	11,98	0,60	278 621 zł	27 367,26 zł
8	337 116 zł	169 283 zł	167 833 zł	13,36	12,70	0,66	254 760 zł	28 428,24 zł
9	333 652 zł	165 347 zł	168 305 zł	12,88	12,31	0,57	296 338 zł	26 709,36 zł
10	336 054 zł	167 967 zł	168 086 zł	15,02	14,37	0,65	259 864 zł	28 172,83 zł
11	336 054 zł	167 967 zł	168 086 zł	12,60	11,99	0,60	278 053 zł	27 405,54 zł
12a	336 317 zł	179 037 zł	157 280 zł	12,58	11,34	1,24	126 633 zł	40 604,94 zł
12b	334 135 zł	187 115 zł	147 020 zł	12,71	10,85	1,86	79 132 zł	53 329,48 zł

Tabela 87.

Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs BPR, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	329 115 zł	154 739 zł	174 376 zł	12,60	11,47	1,13	154 761 zł	35 922,02 zł
1a	329 115 zł	154 739 zł	174 376 zł	10,53	9,66	0,87	200 071 zł	31 294,62 zł
1b	348 524 zł	191 616 zł	156 908 zł	21,35	19,03	2,32	67 590 zł	60 236,46 zł
1c	329 115 zł	154 739 zł	174 376 zł	21,35	19,03	2,32	75 115 zł	57 587,33 zł
2	329 115 zł	159 595 zł	169 521 zł	12,60	11,47	1,13	150 451 zł	36 658,37 zł
3a	385 735 zł	212 265 zł	173 471 zł	12,60	11,47	1,13	153 957 zł	36 059,33 zł
3b	393 202 zł	218 540 zł	174 663 zł	12,60	11,47	1,13	155 015 zł	35 878,55 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
4	333 835 zł	158 165 zł	175 671 zł	12,19	11,17	1,02	173 024 zł	33 704,63 zł
5	329 115 zł	152 913 zł	176 202 zł	12,60	11,47	1,13	156 381 zł	35 645,09 zł
6	330 103 zł	158 022 zł	172 081 zł	12,61	11,52	1,09	157 838 zł	35 608,04 zł
7	328 960 zł	154 224 zł	174 736 zł	12,59	11,44	1,15	152 401 zł	36 226,61 zł
8	329 870 zł	155 945 zł	173 925 zł	13,36	12,10	1,26	138 086 zł	38 398,56 zł
9	326 822 zł	152 064 zł	174 758 zł	12,88	11,80	1,07	163 033 zł	34 869,85 zł
10	329 115 zł	154 739 zł	174 376 zł	15,02	13,79	1,23	141 817 zł	37 786,98 zł
11	329 115 zł	154 739 zł	174 376 zł	12,60	11,44	1,15	151 479 zł	36 364,64 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	336 054 zł	164 747 zł	171 306 zł	12,60	11,47	1,13	152 036 zł	36 387,59 zł
1a	336 054 zł	164 747 zł	171 306 zł	10,53	9,66	0,87	196 548 zł	31 760,19 zł
1b	362 407 zł	211 020 zł	151 386 zł	21,35	19,03	2,32	65 211 zł	61 073,80 zł
1c	336 054 zł	164 747 zł	171 306 zł	21,35	19,03	2,32	73 792 zł	58 052,90 zł
2	336 054 zł	169 603 zł	166 451 zł	12,60	11,47	1,13	147 727 zł	37 123,94 zł
3a	385 737 zł	212 269 zł	173 468 zł	12,60	11,47	1,13	153 955 zł	36 059,75 zł
3b	393 204 zł	218 544 zł	174 660 zł	12,60	11,47	1,13	155 012 zł	35 878,97 zł
4	341 119 zł	168 424 zł	172 695 zł	12,19	11,17	1,02	170 093 zł	34 155,84 zł
5	336 054 zł	162 921 zł	173 132 zł	12,60	11,47	1,13	153 657 zł	36 110,66 zł
6	337 078 zł	168 152 zł	168 926 zł	12,61	11,52	1,09	154 944 zł	36 086,52 zł
7	335 890 zł	164 205 zł	171 686 zł	12,59	11,44	1,15	149 740 zł	36 689,24 zł
8	337 116 zł	166 332 zł	170 784 zł	13,36	12,10	1,26	135 592 zł	38 874,87 zł
9	333 652 zł	161 895 zł	171 757 zł	12,88	11,80	1,07	160 233 zł	35 324,99 zł
10	336 054 zł	164 747 zł	171 306 zł	15,02	13,79	1,23	139 320 zł	38 252,54 zł
11	336 054 zł	164 747 zł	171 306 zł	12,60	11,44	1,15	148 812 zł	36 830,20 zł

5.3.2. Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs TPR, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	336 994 zł	171 408 zł	165 586 zł	11,17	10,55	0,61	269 681 zł	28 173,09 zł

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	TPR	DCV vs TPR	DCV	TPR	DCV vs TPR		
1a	336 994 zł	171 408 zł	165 586 zł	9,52	9,01	0,51	326 757 zł	26 258,27 zł
1b	357 223 zł	199 887 zł	157 336 zł	17,73	16,65	1,08	145 774 zł	37 712,39 zł
1c	336 994 zł	171 408 zł	165 586 zł	17,73	16,65	1,08	153 418 zł	36 480,55 zł
2	336 994 zł	176 354 zł	160 640 zł	11,17	10,55	0,61	261 626 zł	28 911,61 zł
3a	391 317 zł	226 322 zł	164 995 zł	11,17	10,55	0,61	268 719 zł	28 261,30 zł
3b	395 936 zł	230 509 zł	165 427 zł	11,17	10,55	0,61	269 423 zł	28 196,83 zł
4	341 345 zł	175 052 zł	166 294 zł	10,85	10,29	0,56	295 440 zł	27 154,41 zł
5	336 994 zł	150 344 zł	186 649 zł	11,17	10,55	0,61	303 986 zł	25 028,18 zł
6	338 574 zł	174 199 zł	164 375 zł	11,19	10,60	0,60	276 221 zł	28 016,06 zł
7	336 757 zł	170 990 zł	165 767 zł	11,15	10,53	0,62	265 783 zł	28 318,99 zł
8	339 203 zł	174 256 zł	164 947 zł	12,87	12,09	0,78	211 788 zł	31 211,21 zł
9	334 398 zł	168 441 zł	165 956 zł	11,47	10,89	0,58	288 378 zł	27 429,99 zł
10	336 994 zł	171 408 zł	165 586 zł	13,36	12,70	0,66	250 983 zł	28 989,77 zł
11	336 994 zł	171 408 zł	165 586 zł	11,17	10,56	0,61	271 430 zł	28 102,48 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	344 296 zł	180 331 zł	163 965 zł	11,17	10,55	0,61	267 041 zł	28 415,15 zł
1a	344 296 zł	180 331 zł	163 965 zł	9,52	9,01	0,51	323 558 zł	26 500,33 zł
1b	370 709 zł	216 190 zł	154 519 zł	17,73	16,65	1,08	143 165 zł	38 132,88 zł
1c	344 296 zł	180 331 zł	163 965 zł	17,73	16,65	1,08	151 916 zł	36 722,61 zł
2	344 296 zł	185 278 zł	159 018 zł	11,17	10,55	0,61	258 985 zł	29 153,67 zł
3a	391 319 zł	226 326 zł	164 992 zł	11,17	10,55	0,61	268 715 zł	28 261,72 zł
3b	395 937 zł	230 513 zł	165 424 zł	11,17	10,55	0,61	269 418 zł	28 197,25 zł
4	348 981 zł	184 255 zł	164 727 zł	10,85	10,29	0,56	292 657 zł	27 388,37 zł
5	344 296 zł	159 268 zł	185 028 zł	11,17	10,55	0,61	301 346 zł	25 270,24 zł
6	345 935 zł	183 226 zł	162 709 zł	11,19	10,60	0,60	273 421 zł	28 264,82 zł
7	344 047 zł	179 891 zł	164 156 zł	11,15	10,53	0,62	263 200 zł	28 559,59 zł
8	347 314 zł	184 092 zł	163 222 zł	12,87	12,09	0,78	209 573 zł	31 468,79 zł
9	341 541 zł	177 144 zł	164 397 zł	11,47	10,89	0,58	285 668 zł	27 662,81 zł
10	344 296 zł	180 331 zł	163 965 zł	13,36	12,70	0,66	248 526 zł	29 231,83 zł
11	344 296 zł	180 331 zł	163 965 zł	11,17	10,56	0,61	268 772 zł	28 344,53 zł

Tabela 89.

Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs BPR, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR	Cena progowa
	DCV	BPR	DCV vs BPR	DCV	BPR	DCV vs BPR		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	336 994 zł	195 401 zł	141 592 zł	11,17	10,46	0,70	201 400 zł	33 345,12 zł
1a	336 994 zł	195 401 zł	141 592 zł	9,52	8,95	0,57	250 198 zł	30 897,02 zł
1b	357 223 zł	226 179 zł	131 044 zł	17,73	16,43	1,30	100 963 zł	45 541,14 zł
1c	336 994 zł	195 401 zł	141 592 zł	17,73	16,43	1,30	109 090 zł	43 966,23 zł
2	336 994 zł	201 604 zł	135 390 zł	11,17	10,46	0,70	192 577 zł	34 271,22 zł
3a	391 317 zł	250 480 zł	140 837 zł	11,17	10,46	0,70	200 326 zł	33 457,90 zł
3b	395 936 zł	254 547 zł	141 389 zł	11,17	10,46	0,70	201 111 zł	33 375,48 zł
4	341 345 zł	198 848 zł	142 497 zł	10,85	10,21	0,64	223 469 zł	32 042,73 zł
5	336 994 zł	193 009 zł	143 985 zł	11,17	10,46	0,70	204 803 zł	32 987,91 zł
6	338 574 zł	198 530 zł	140 045 zł	11,19	10,51	0,68	206 296 zł	33 144,36 zł
7	336 757 zł	194 933 zł	141 824 zł	11,15	10,44	0,72	198 237 zł	33 531,65 zł
8	339 203 zł	198 427 zł	140 776 zł	12,87	11,96	0,91	154 060 zł	37 229,37 zł
9	334 398 zł	192 332 zł	142 066 zł	11,47	10,81	0,65	217 340 zł	32 392,76 zł
10	336 994 zł	195 401 zł	141 592 zł	13,36	12,60	0,76	186 250 zł	34 366,14 zł
11	336 994 zł	195 401 zł	141 592 zł	11,17	10,41	0,76	186 588 zł	34 341,52 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	344 296 zł	204 775 zł	139 521 zł	11,17	10,46	0,70	198 454 zł	33 654,38 zł
1a	344 296 zł	204 775 zł	139 521 zł	9,52	8,95	0,57	246 538 zł	31 206,27 zł
1b	370 709 zł	243 264 zł	127 445 zł	17,73	16,43	1,30	98 191 zł	46 078,52 zł
1c	344 296 zł	204 775 zł	139 521 zł	17,73	16,43	1,30	107 495 zł	44 275,48 zł
2	344 296 zł	210 978 zł	133 318 zł	11,17	10,46	0,70	189 631 zł	34 580,48 zł
3a	391 319 zł	250 484 zł	140 835 zł	11,17	10,46	0,70	200 323 zł	33 458,22 zł
3b	395 937 zł	254 550 zł	141 387 zł	11,17	10,46	0,70	201 108 zł	33 375,79 zł
4	348 981 zł	208 486 zł	140 495 zł	10,85	10,21	0,64	220 330 zł	32 341,63 zł
5	344 296 zł	202 383 zł	141 913 zł	11,17	10,46	0,70	201 857 zł	33 297,17 zł
6	345 935 zł	208 019 zł	137 916 zł	11,19	10,51	0,68	203 160 zł	33 462,19 zł
7	344 047 zł	204 282 zł	139 765 zł	11,15	10,44	0,72	195 360 zł	33 839,05 zł
8	347 314 zł	208 742 zł	138 571 zł	12,87	11,96	0,91	151 648 zł	37 558,47 zł
9	341 541 zł	201 468 zł	140 074 zł	11,47	10,81	0,65	214 292 zł	32 690,21 zł
10	344 296 zł	204 775 zł	139 521 zł	13,36	12,60	0,76	183 525 zł	34 675,40 zł
11	344 296 zł	204 775 zł	139 521 zł	11,17	10,41	0,76	183 859 zł	34 650,77 zł

5.3.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Tabela 90.
Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, wyniki bez RSS

Scen.	Koszty			QALY			ICUR vs Terapia objawowa	Cena progowa
	DCV	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa	DCV	Terapia objawowa	DCV vs Terapia objawowa		
Perspektywa płatnika publicznego								
Podst.	334 219 zł	70 848 zł	263 371 zł	12,35	8,71	3,64	72 390 zł	67 826,21 zł
1a	334 219 zł	70 848 zł	263 371 zł	10,35	7,58	2,77	95 196 zł	52 107,05 zł
1b	357 657 zł	153 953 zł	203 703 zł	20,83	13,11	7,72	26 390 zł	150 421,78 zł
1c	334 219 zł	70 848 zł	263 371 zł	20,83	13,11	7,72	34 119 zł	141 422,76 zł
3a	391 048 zł	130 769 zł	260 278 zł	12,35	8,71	3,64	71 540 zł	68 292,63 zł
3b	398 240 zł	133 890 zł	264 350 zł	12,35	8,71	3,64	72 659 zł	67 678,54 zł
4	338 640 zł	70 848 zł	267 792 zł	11,97	8,71	3,26	82 207 zł	60 293,79 zł
6	335 736 zł	80 204 zł	255 532 zł	12,37	8,86	3,51	72 728 zł	66 759,60 zł
7	333 981 zł	69 380 zł	264 600 zł	12,34	8,63	3,71	71 400 zł	68 860,87 zł
8	335 077 zł	73 248 zł	261 829 zł	13,08	8,99	4,09	63 989 zł	76 238,96 zł
9	331 837 zł	67 163 zł	264 674 zł	12,64	9,19	3,45	76 722 zł	64 231,12 zł
10	334 219 zł	70 848 zł	263 371 zł	14,75	10,77	3,98	66 222 zł	73 937,72 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów								
Podst.	341 865 zł	88 969 zł	252 896 zł	12,35	8,71	3,64	69 511 zł	69 406,07 zł
1a	341 865 zł	88 969 zł	252 896 zł	10,35	7,58	2,77	91 410 zł	53 686,91 zł
1b	372 812 zł	187 958 zł	184 855 zł	20,83	13,11	7,72	23 948 zł	153 264,55 zł
1c	341 865 zł	88 969 zł	252 896 zł	20,83	13,11	7,72	32 762 zł	143 002,63 zł
3a	391 049 zł	130 769 zł	260 280 zł	12,35	8,71	3,64	71 540 zł	68 292,41 zł
3b	398 241 zł	133 890 zł	264 351 zł	12,35	8,71	3,64	72 660 zł	67 678,33 zł
4	346 610 zł	88 969 zł	257 641 zł	11,97	8,71	3,26	79 091 zł	61 824,87 zł
6	343 438 zł	98 672 zł	244 766 zł	12,37	8,86	3,51	69 664 zł	68 383,35 zł
7	341 614 zł	87 423 zł	254 191 zł	12,34	8,63	3,71	68 591 zł	70 430,79 zł
8	343 047 zł	91 935 zł	251 112 zł	13,08	8,99	4,09	61 370 zł	77 855,30 zł
9	339 359 zł	84 925 zł	254 434 zł	12,64	9,19	3,45	73 754 zł	65 775,57 zł
10	341 865 zł	88 969 zł	252 896 zł	14,75	10,77	3,98	63 588 zł	75 517,59 zł

5.4. Podsumowanie

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych

Dla porównania DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z PR48 w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie (scenariusz 1a – zwiększenie ICUR o 29%, scenariusz 1b – ICUR niższy o 69–73%, scenariusz 1c – ICUR niższy o 51%) oraz wprowadzenie niezerowego prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z SVR (scenariusz 4 – ICUR wyższy o 14%).

W przypadku porównania terapii opartej na daklataswirze z terapią trójlekową z telaprewirem dominacja DCV w skojarzeniu z [REDACTED] zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości poza scenariuszem 5, który uwzględnia koszt telaprewiru i interferonu pegylowanego zgodny z aktualnym komunikatem NFZ. Przy takim założeniu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów, terapia DCV jest więc terapią opłacalną.

Terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDACTED] przestaje być [REDACTED] w stosunku do terapii boceprewirem przy rozważeniu scenariuszy 3b (koszty stanów zdrowia wg badania Orlewska 2003), 4 (uwzględnienie progresji pacjentów z SVR), 5 (koszt komparatora zgodny z komunikatem NFZ), 7 (wyższa śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby), 9 (struktura włóknienia wątroby zgodna z badaniami Juszczyk 2004, Juszczyk 2005 i Kołakowska 2008) – dla perspektywy płatnika publicznego oraz scenariusza 3b (koszty stanów zdrowia wg badania Orlewska 2003) – dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. W każdym z tych przypadków ICUR nie przekracza [REDACTED]

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną dominacja terapii DCV w skojarzeniu z [REDACTED] w stosunku do terapii TPR zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości poza scenariuszem 5, w którym koszty komparatora są zgodne z odpowiednim komunikatem NFZ – ICUR [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjentów, czyli poniżej progu opłacalności. Dla porównania DCV z terapią boceprewirem dominacja zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu wszystkie inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności są poniżej

przyjętego progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie, tj. scenariusze 1b i 1c, dla których współczynniki ICUR są niższe o odpowiednio 85–94% i 53% w porównaniu ze scenariuszem podstawowym oraz scenariusz 1a, dla którego ICUR jest o 32% wyższy. Ponadto uwzględnienie progresji pacjentów z marskością wątroby po uzyskaniu SVR (scenariusz 4) powoduje wzrost współczynnika ICUR o 17–19% procent.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych

W przypadku porównania DCV w skojarzeniu z █████ z terapią PR48 w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie, początkowy wiek pacjentów oraz prawdopodobieństwo progresji choroby u pacjentów uzyskujących SVR. Przyjęcie dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 0% oraz dyskontowania kosztów na poziomie 0–5% (scenariusze 1b, 1c) powoduje obniżenie współczynnika ICUR znaczenie poniżej progu opłacalności – odpowiednio do 58 180 zł i 65 697 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 55 805 zł i 64 377 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Przyjęcie niższego wieku początkowego pacjentów (scenariusz 8) skutkuje obniżeniem ICUR do granicy opłacalności (120 625 zł – z perspektywy NFZ i 118 138 zł – z perspektywy NFZ i pacjentów). Z kolei zwiększenie stopy dyskontowania kosztów do 5% (scenariusz 1a) powoduje wzrost współczynnika ICUR o 29%, a uwzględnienie możliwości progresji choroby u pacjentów z SVR – wzrost o 12%.

W przypadku porównania daklataswiru w skojarzeniu z █████ z telaprewirem duży wpływ na wyniki ma dyskontowanie – przyjęcie scenariusza 1a powoduje wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności o 26%, a scenariuszy 1b i 1c – obniżenie ICUR o około połowę. Uwzględnienie danych dotyczących skuteczności z porównania bezpośredniego (scenariusze 12a i 12b) skutkuje obniżeniem współczynnika ICUR o 55–72%. W przypadku przyjęcia odsetków pacjentów z SVR zgodnych z porównaniem bezpośrednim dla włóknienia F2–F4 inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności zostaje obniżony poniżej progu opłacalności.

Dla porównania DCV w skojarzeniu z █████ z BPR największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie (scenariusz 1a – zwiększenie ICUR o 29%, scenariusz 1b i 1c – ICUR niższy o 51–57%), wprowadzenie niezerowego prawdopodobieństwa progresji choroby u pacjentów z SVR (scenariusz 4 – ICUR wyższy o 12%) oraz obniżenie początkowego wieku pacjentów do 42 lat (scenariusz 8 – obniżenie ICUR o 11%). Przyjęcie dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 0% i kosztów na poziomie 0–5% (scenariusze 1b i 1c) powoduje obniżenie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności.

Populacja pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną terapia DCV w skojarzeniu z ██████ w porównaniu z terapią zawierającą telaprewir nie jest opłacalna w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy analizy wrażliwości, natomiast w porównaniu z terapią zawierającą boceprewir ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności przy uwzględnieniu scenariuszy 1b i 1c. Największy wpływ na wyniki ma poziom stóp dyskontowania – dla scenariusza 1a współczynnik ICUR jest wyższy o 21% dla porównania z TPR i o 24% dla porównania z BPR, a dla scenariuszy 1b i 1c – niższy o 43–46% dla porównania DCV z TPR oraz o 46–51% dla porównania DCV z BPR. Obniżenie wieku pacjentów do 42 lat (scenariusz 8) skutkuje obniżeniem inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności o 21–22% dla porównania z terapią zawierającą telaprewir oraz 24% dla porównania z terapią zawierającą boceprewir. Przyjęcie kosztów komparatora zgodnych z komunikatem NFZ (scenariusz 5) powoduje wzrost współczynnika ICUR o 13% dla porównania DCV z TPR, a dla porównania z BPR – tylko o 2%. Ponadto uwzględnienie progresji pacjentów z marskością wątroby po uzyskaniu SVR (scenariusz 4) powoduje wzrost współczynnika ICUR o 10% procent dla porównania z TPR i o 11% dla porównania z BPR.

Populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

W populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu wszystkie inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności są poniżej przyjętego progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie, tj. scenariusze 1b i 1c, dla których współczynniki ICUR są niższe o odpowiednio 64–66% i 53% w porównaniu ze scenariuszem podstawowym oraz scenariusz 1a, dla którego ICUR jest o 32% wyższy. Ponadto uwzględnienie progresji pacjentów z marskością wątroby po uzyskaniu SVR (scenariusz 4) powoduje wzrost współczynnika ICUR o 14% procent. Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 8) skutkuje obniżeniem ICUR o 12%.

6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.1.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

Porównanie z PR48

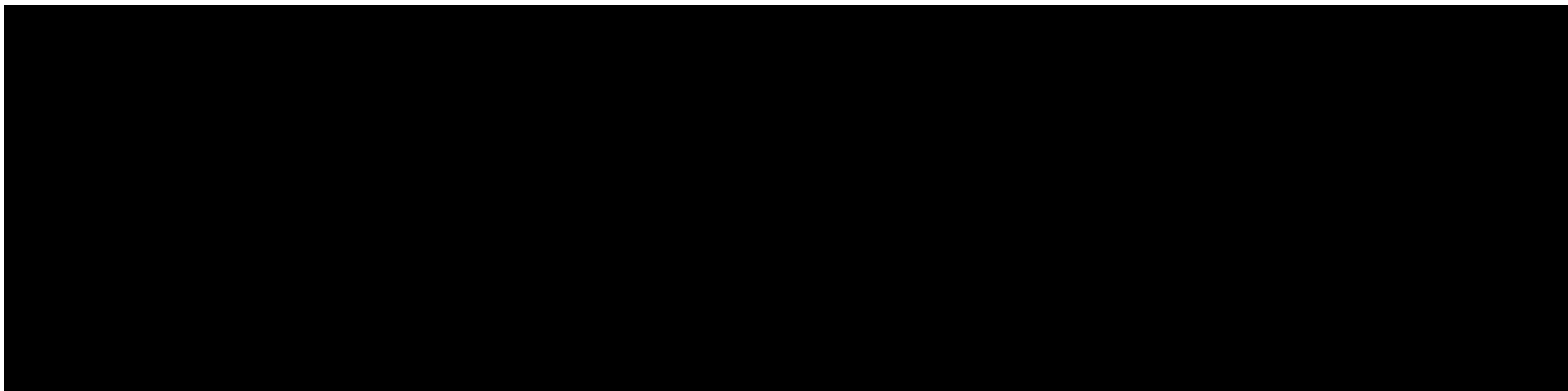
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOR] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOR] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDAKTOR] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDAKTOR] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOR] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDAKTOR] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

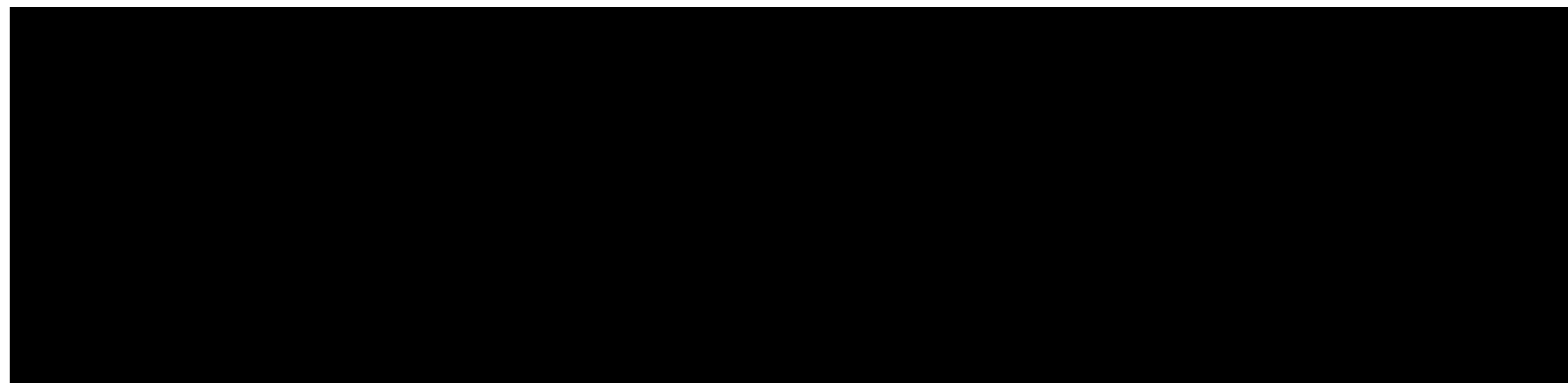
Wykres 1.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 2.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z TPR

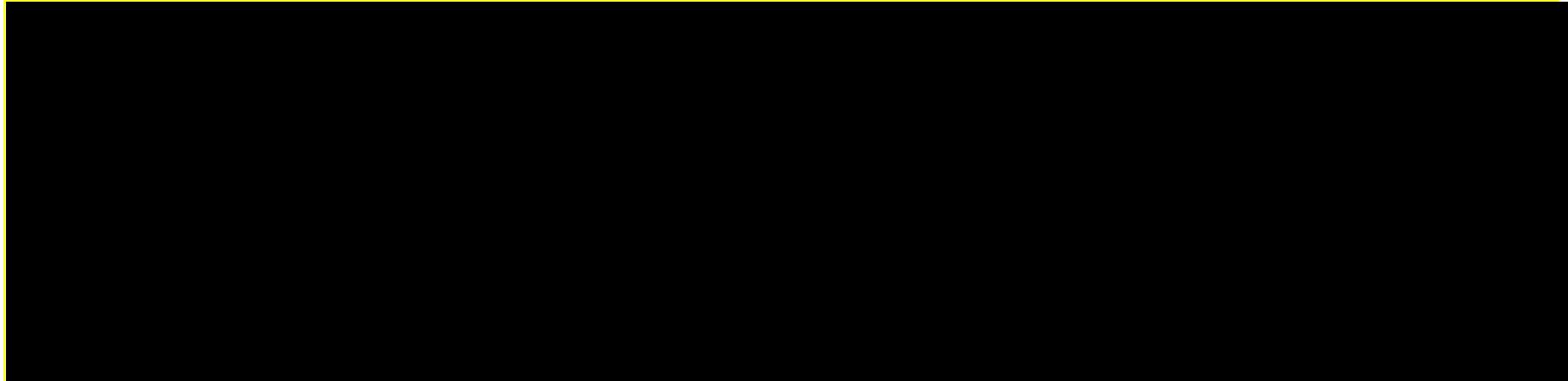
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii TPR.

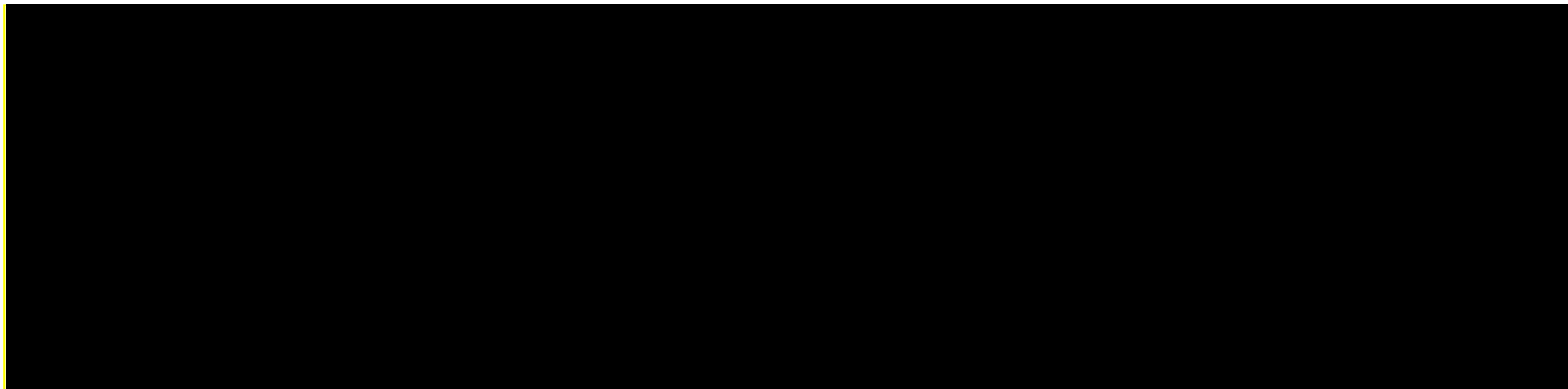
Wykres 3.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 4.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z BPR

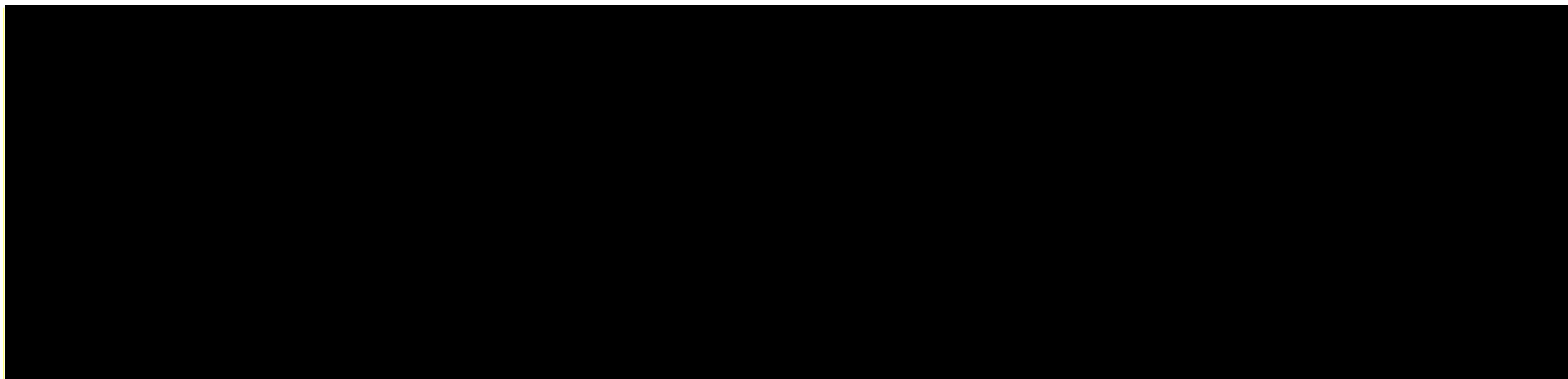
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii BPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii BPR.

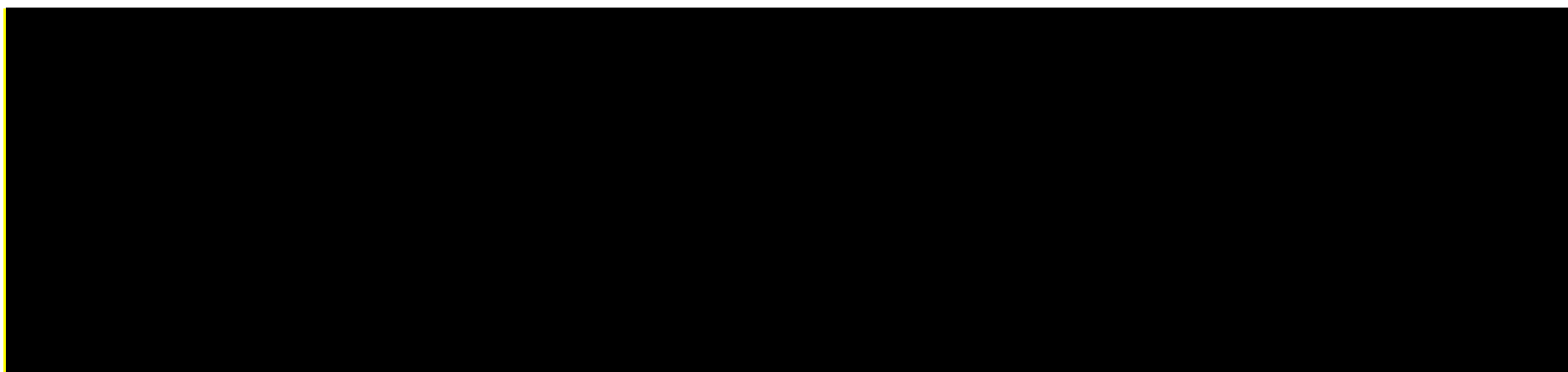
Wykres 5.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 6.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



6.1.2. Pacjenci uprzednio leczeni

Porównanie z TPR

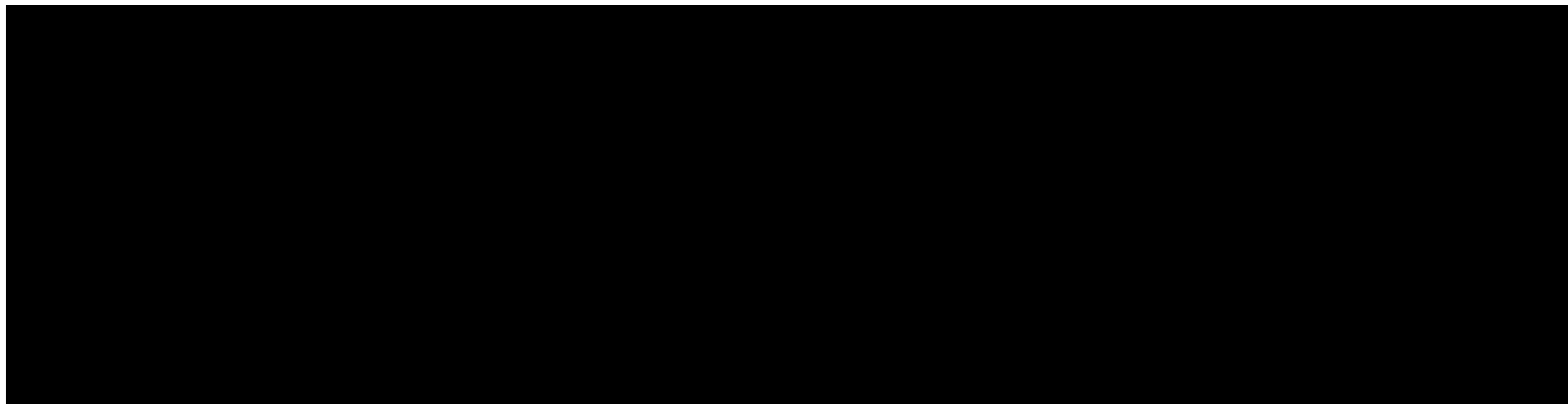
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii TPR.

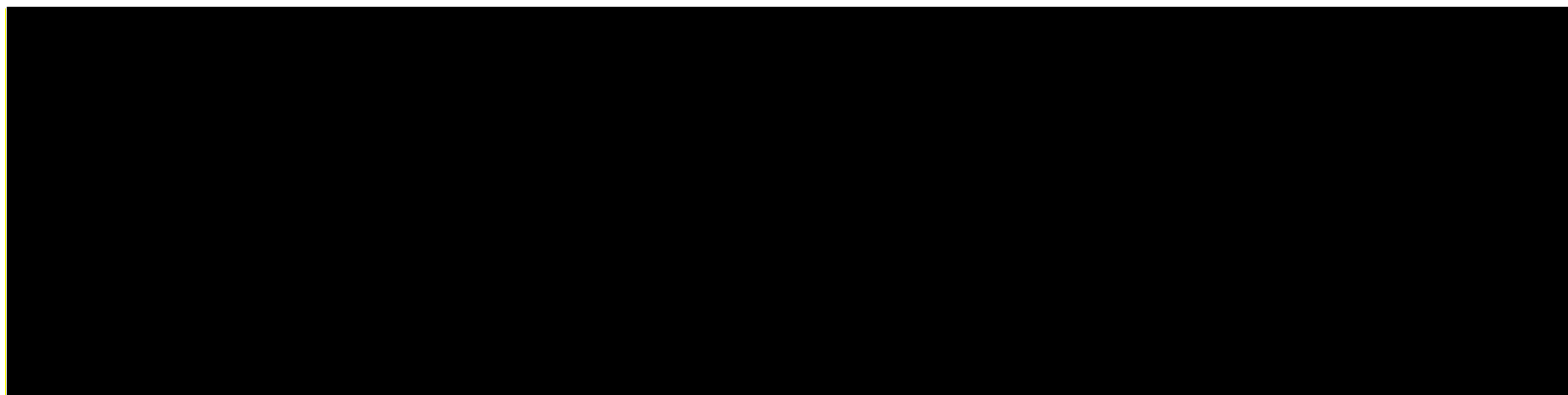
Wykres 7.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 8.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z BPR

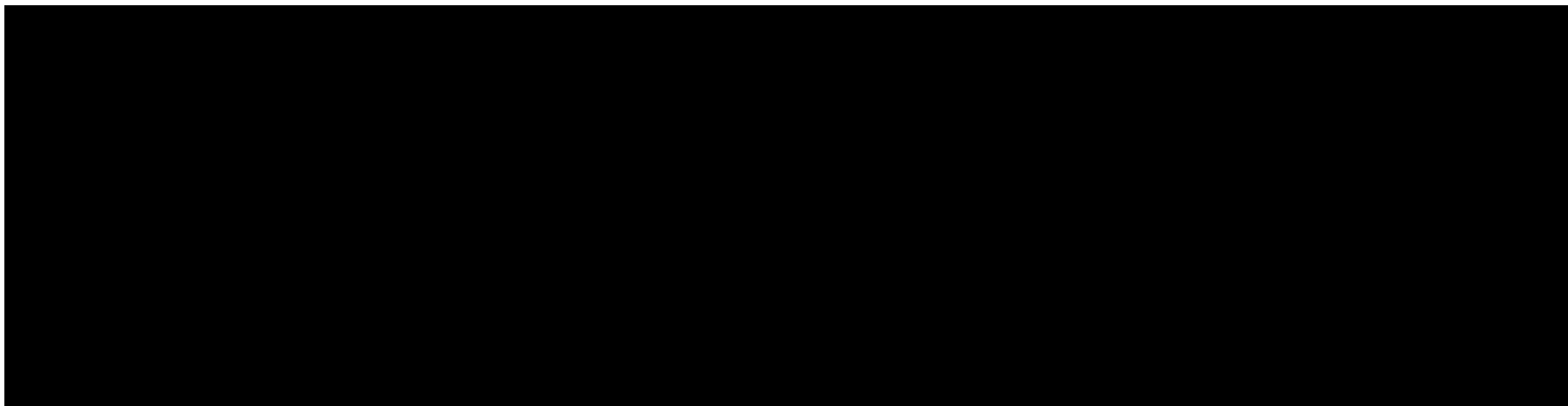
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] bardziej skuteczna od terapii BPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] [REDACTED] i bardziej skuteczna od terapii BPR.

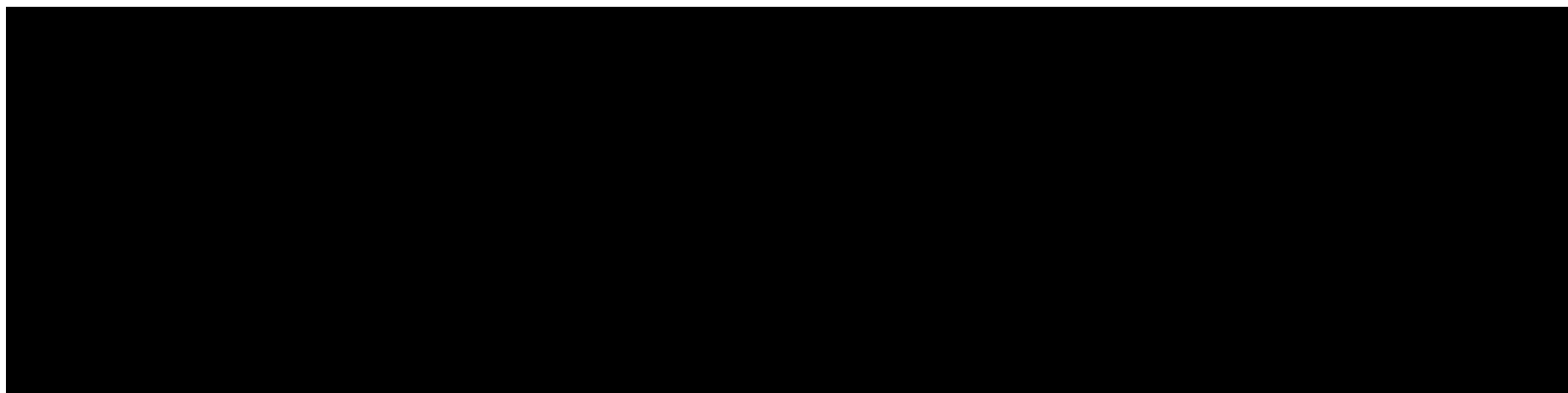
Wykres 9.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 10.

Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



6.1.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Porównanie z terapią objawową

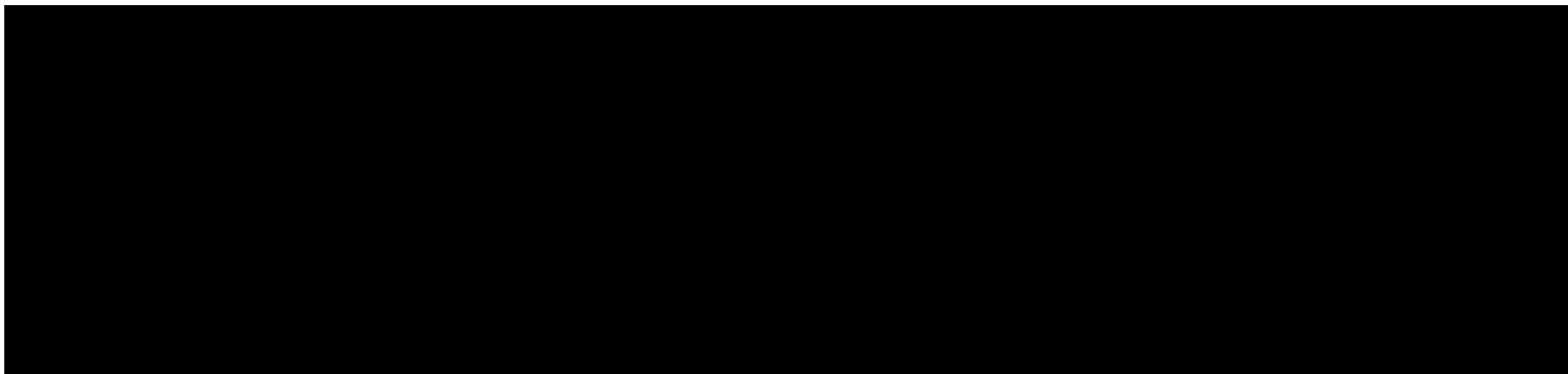
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu [REDACTED] est droższa i bardziej skuteczna od terapii objawowej.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu [REDACTED] est droższa i bardziej skuteczna od terapii objawowej.

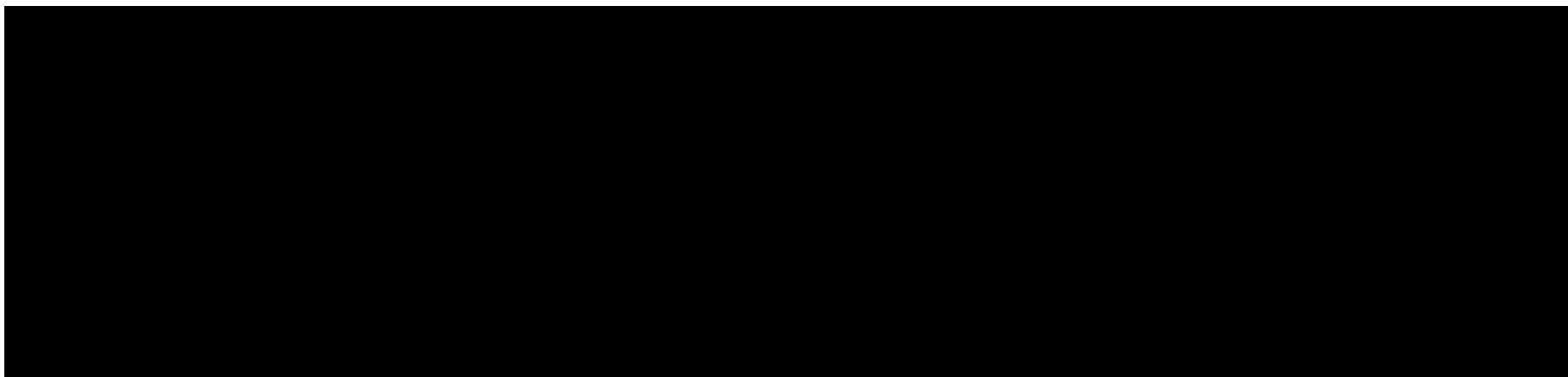
Wykres 11.

Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 12.

Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



6.2. Wyniki bez RSS

6.2.1. Pacjenci uprzednio nieleczeni

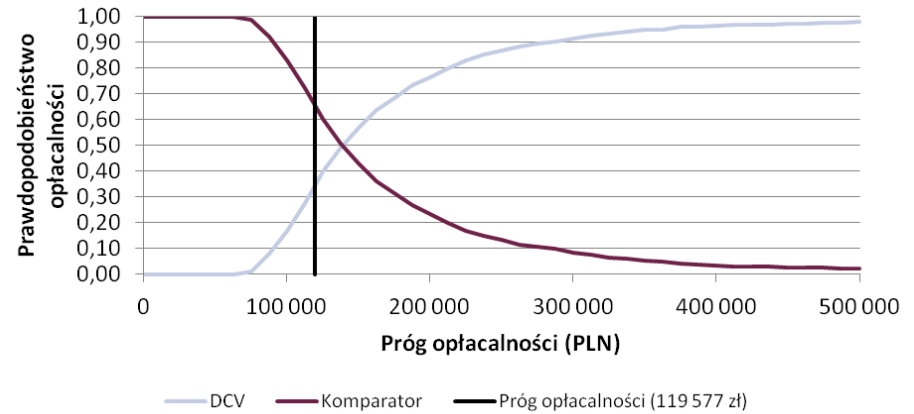
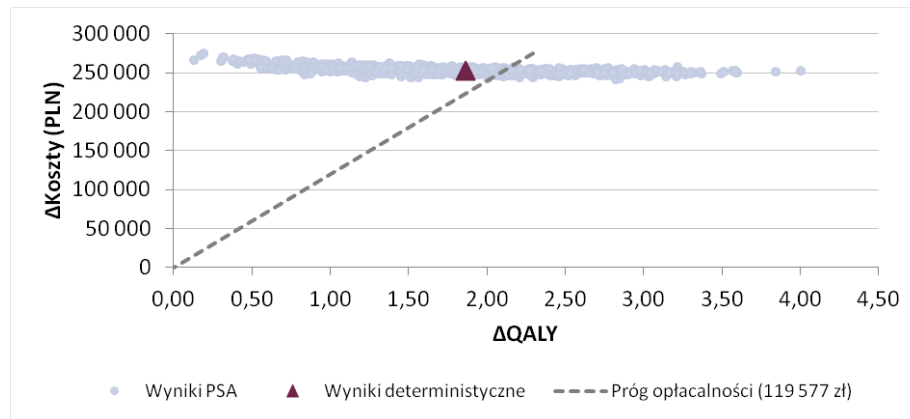
Porównanie z PR48

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

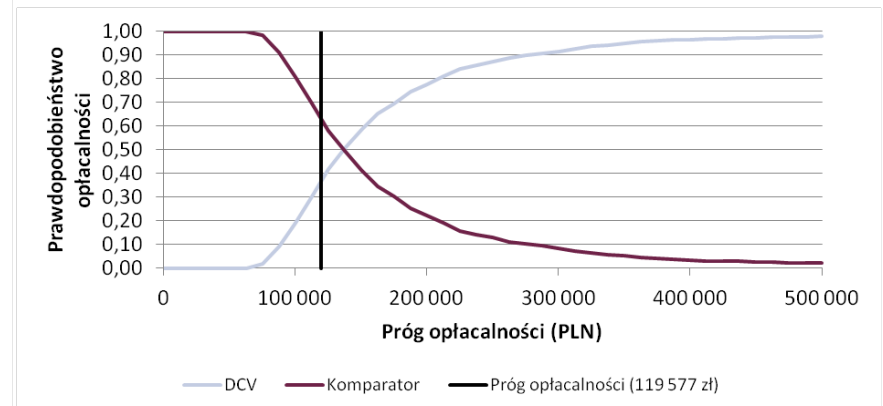
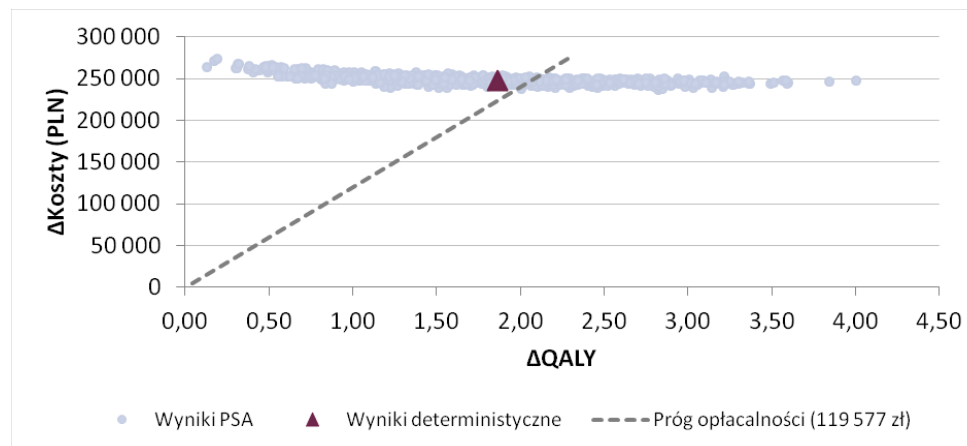
Z perspektywy płatnika publicznego 35,5% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z █████ est droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 36,9% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z █████ jest droższa i bardziej skuteczna od terapii PR48.

Wykres 13.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 14.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



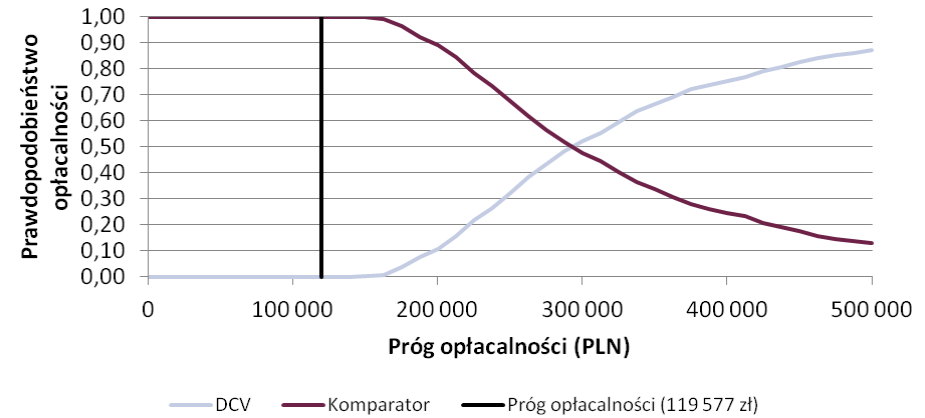
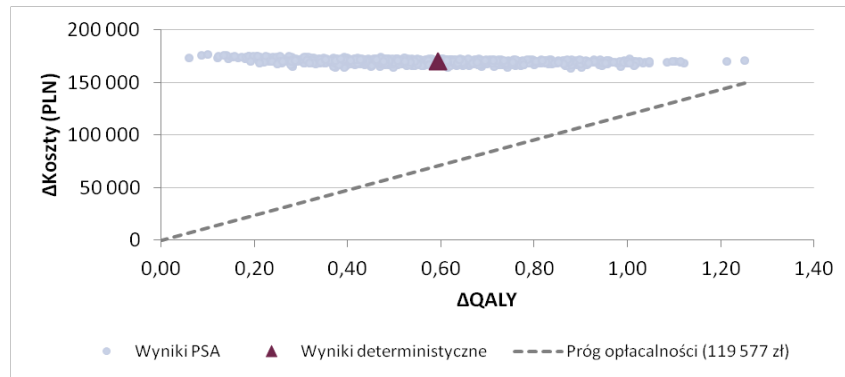
Porównanie z TPR

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

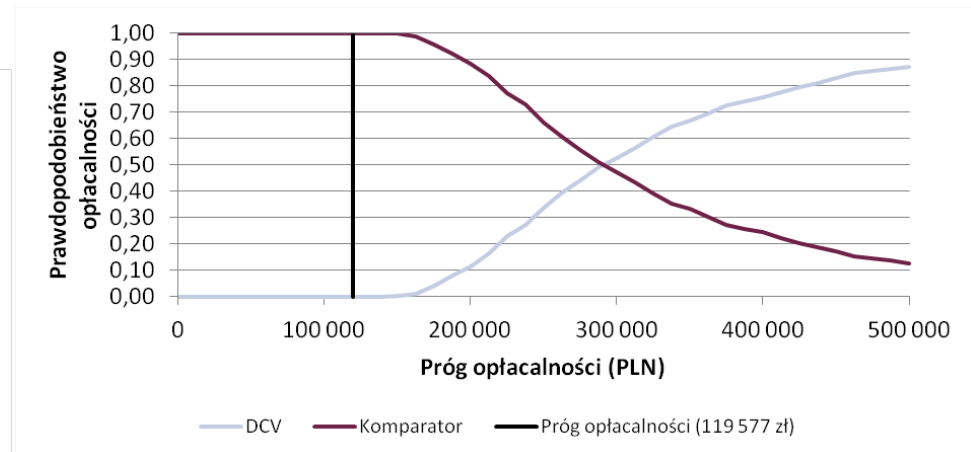
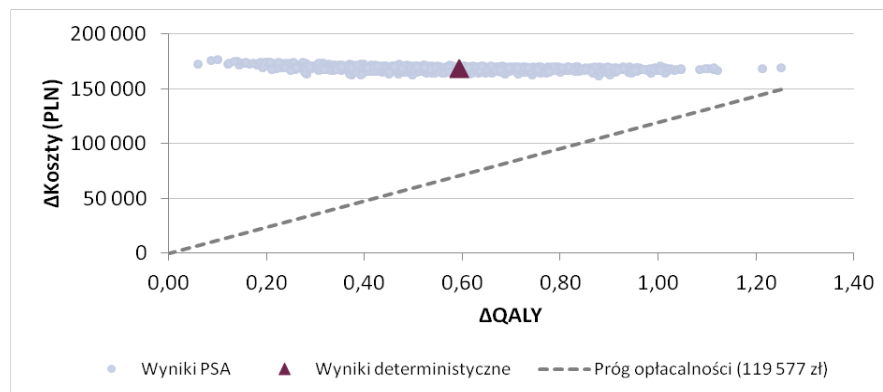
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Wykres 15.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 16.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



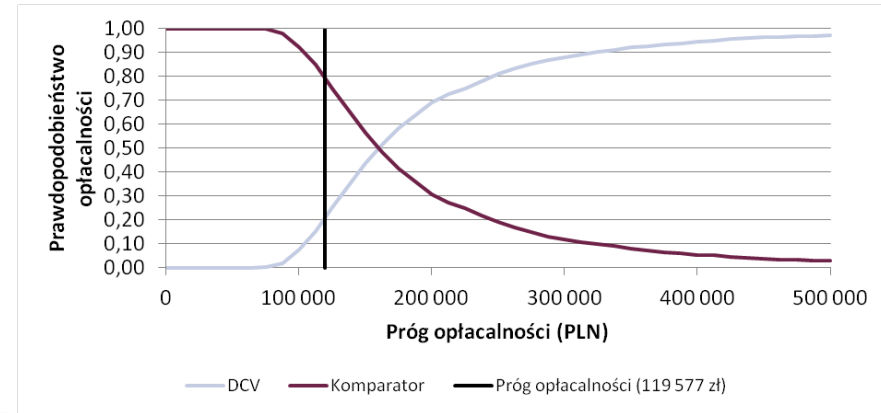
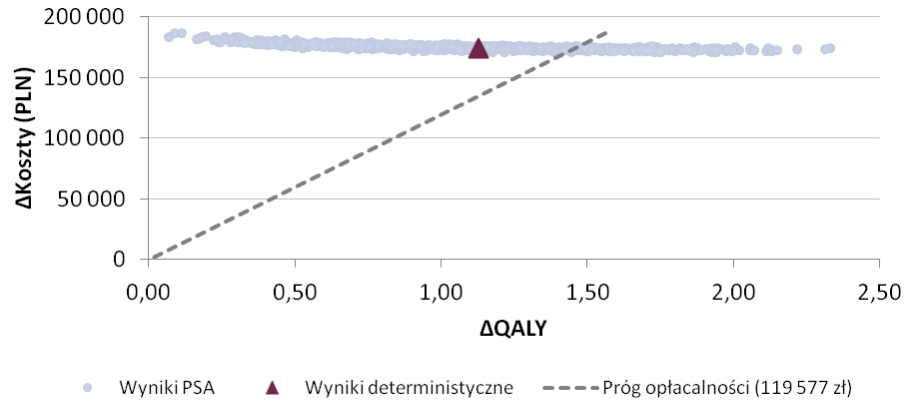
Porównanie z BPR

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

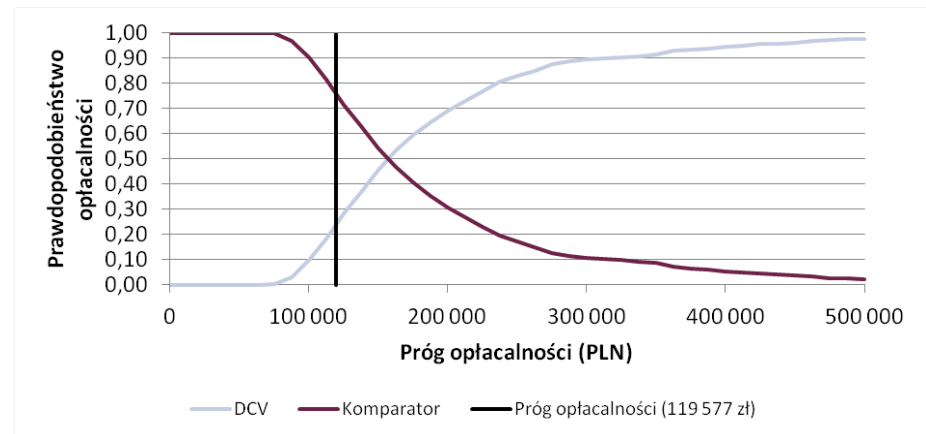
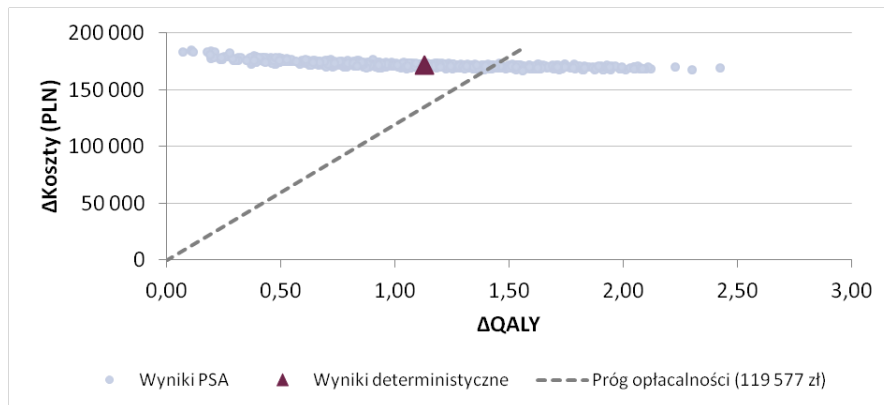
Z perspektywy płatnika publicznego 20,9% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii BPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 24,0% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii BPR.

Wykres 17.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 18.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



6.2.2. Pacjenci uprzednio leczeni

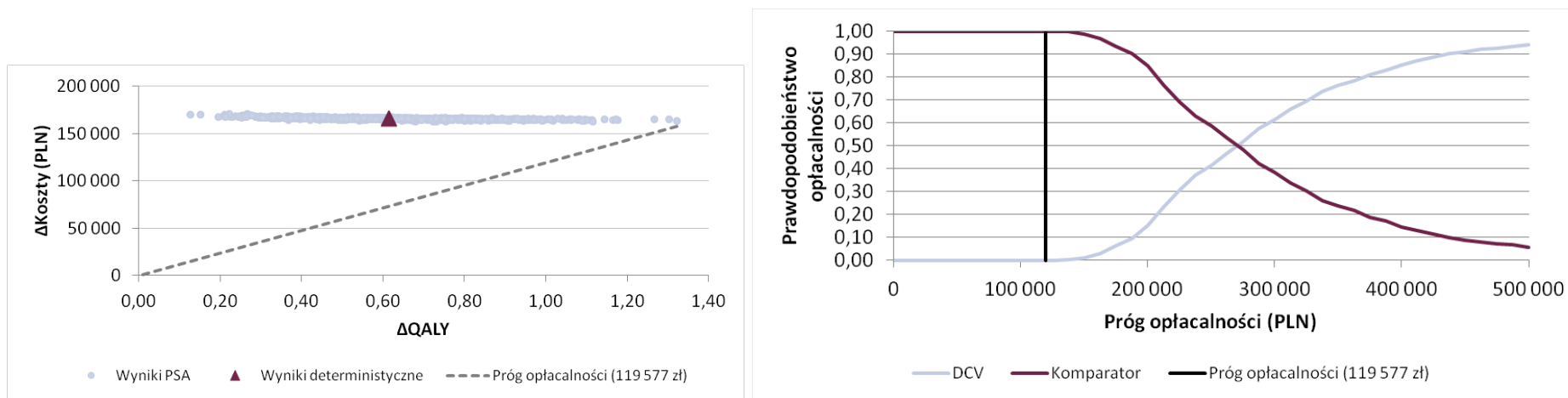
Porównanie z TPR

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

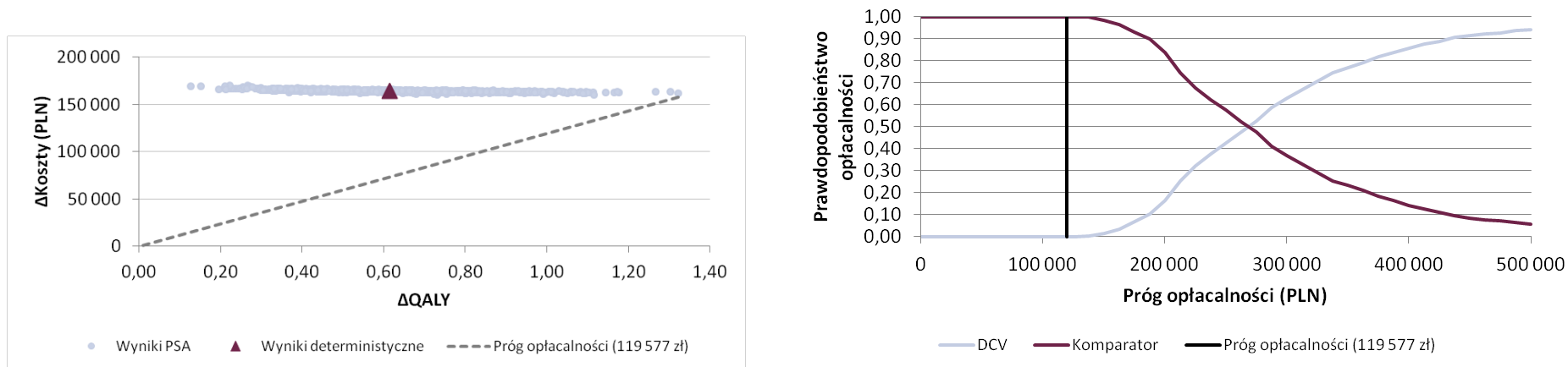
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z █████ jest droższa i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z █████ jest droższa i bardziej skuteczna od terapii TPR.

Wykres 19.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 20.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



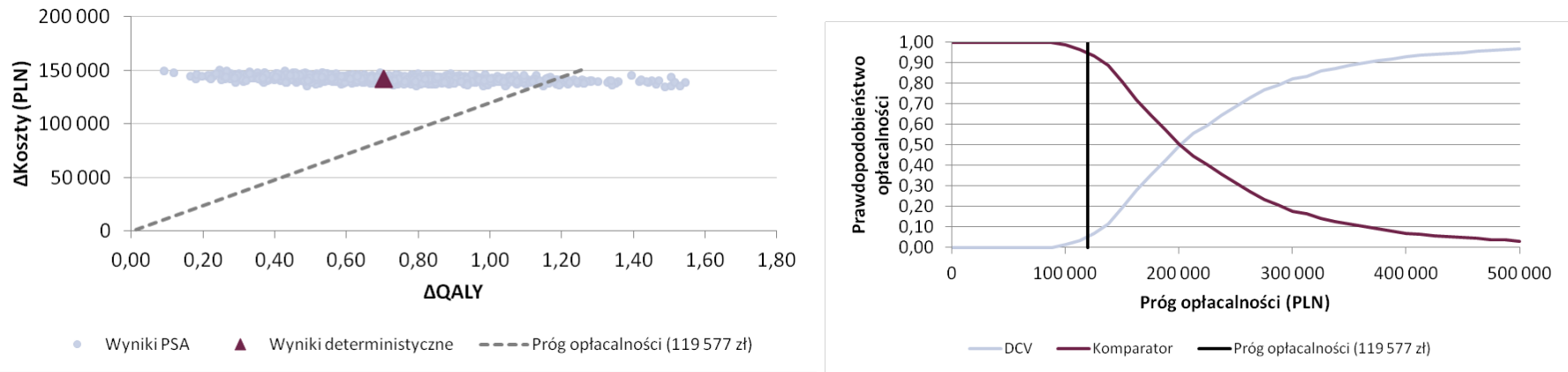
Porównanie z BPR

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

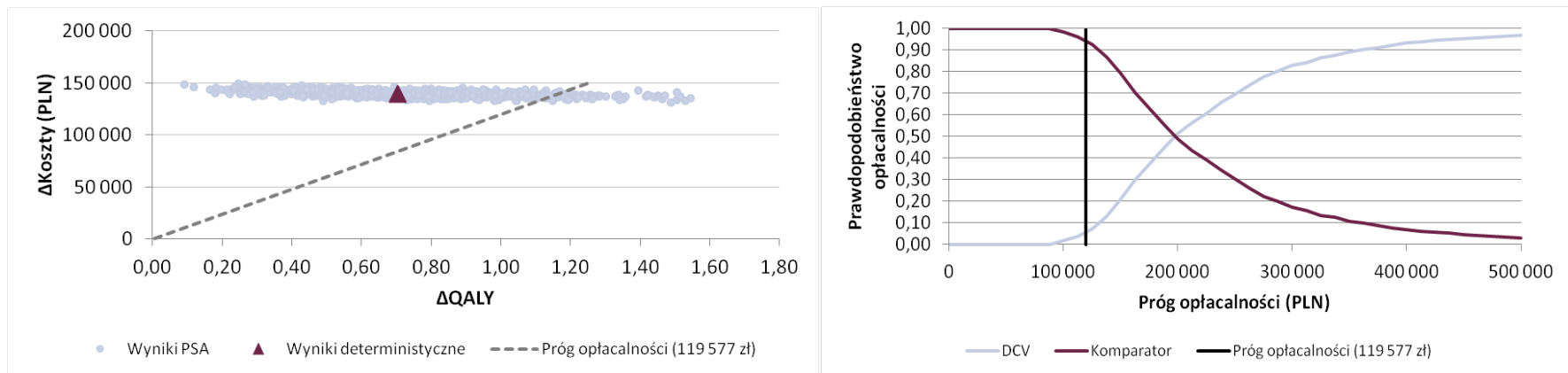
Z perspektywy płatnika publicznego 5,4% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii BPR.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 5,7% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED] jest droższa i bardziej skuteczna od terapii BPR.

Wykres 21.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 22.
Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



6.2.3. Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Porównanie z terapią objawową

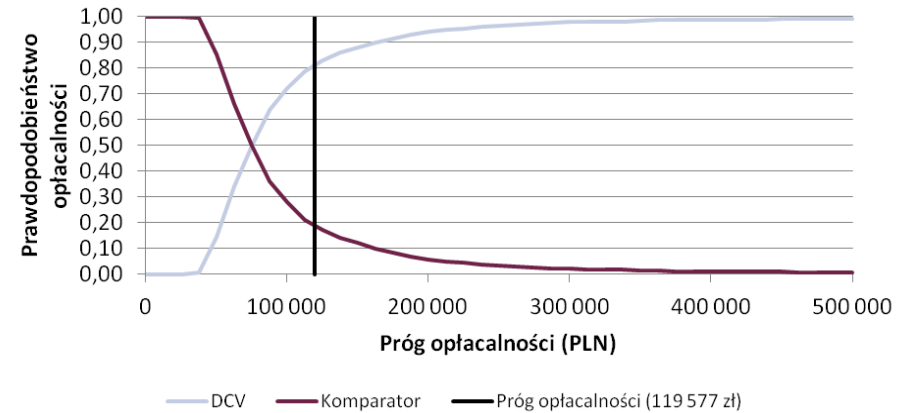
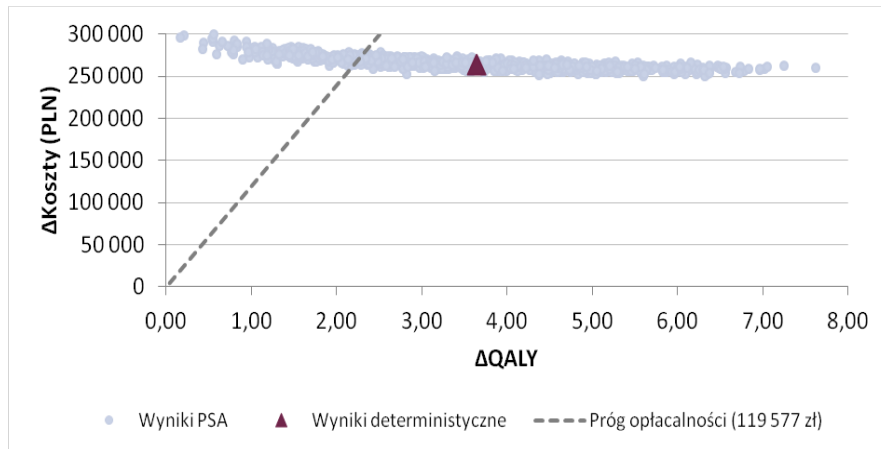
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego 81,3% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z ■■■■ jest droższa i bardziej skuteczna od terapii objawowej.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 82,4% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV w skojarzeniu z ■■■■ jest droższa i bardziej skuteczna od terapii objawowej.

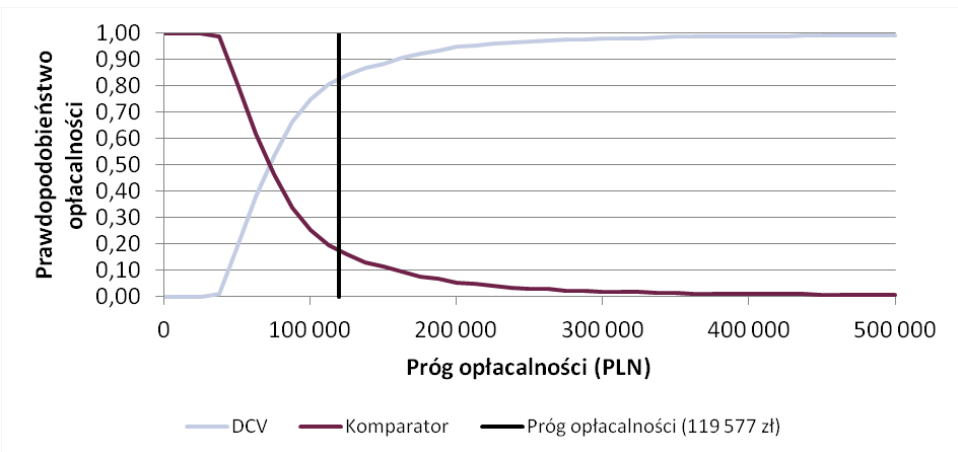
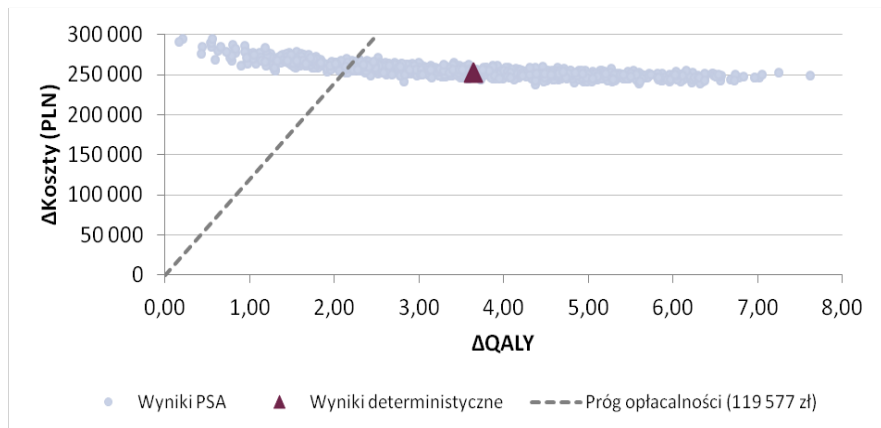
Wykres 23.

Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 24.

Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



7. WALIDACJA

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Zamawiającego. Model został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Podczas adaptacji modelu do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców [12].

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 [122].

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, oceniającą opłacalność terapii daklataswirem w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu WZW C. Analiza ta dotyczyła schematów daklataswiru skojarzonego z sofosbuwirem lub z peginterferonem α i rybawiryną, nie oceniała daklataswiru w skojarzeniu z ██████████. Ponadto prezentowane w analizie wyniki dotyczą jedynie wartości ICER – nie wyszczególniono zysku QALY, co uniemożliwia porównania wyników tego modelu z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

Oprócz tego zidentyfikowano 13 analiz oceniających boceprewir, telaprewir lub peginterferon α (por. rozdział 14.7). W walidacji konwergencji uwzględniono 10 analiz wyszczególniających zyskane QALY lub LY. Pozostałe analizy raportowały tylko wartości ICER. Pięć analiz oceniało terapię boceprewirem (SMC 723/11 [123], SMC 722/11 [124], NICE TA253 2012 [94], Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012 (AOTMiT) [28], Analiza ekonomiczna do zlecenia 254/2014 (AOTMiT) [29]), trzy dotyczyły leczenia z zastosowaniem telaprewiru (SMC 743/11 [125], NICE TA252 2012 [126], SMC 742/11 [127]) i dwie oceniały opłacalność terapii peginterferonem z rybawiryną (NICE TA200 2010 [128], SMC 561/09 [129]). We wszystkich analizach horyzont czasowy był dożywotni. Analiza NICE TA252 2012, Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012 (AOTMiT) oraz Analiza ekonomiczna do zlecenia 254/2014 (AOTMiT) przyjmowały stopę dyskontową na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych. W pozostałych analizach nie podano sposobu dyskontowania.

Zestawienie wyników uzyskanych z opisanych powyżej badań oraz przyjęte w nich odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.
Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Interwencja SVR	Komparator SVR	SVR – różnica	Zysk QALY	Zysk LY			
Telaprewir											
SMC 742/11 [127]	GT1 bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	T12PR48	PR48	Bd	bd	Bd	1,11	–			
SMC 743/11 [125]	GT1 TN	T12PR48	PR48	75%	44%	31%	0,81	–			
NICE TA252 2012 [126]	GT1 TN	TPR	PR	75%	44%	31%	0,84	–			
	GT1 TE	TPR	PR	64%	17%	47%	1,17	–			
Boceprewir											
SMC 722/11 [124]	GT1 TE	BPR	PR	Bd	bd	bd	2,3	–			
SMC 723/11 [123]	GT1 TN F0–F3	PR4/PRB24	PR48	Bd	bd	bd	0,991	–			
	GT1 TN F4	PR4/PRB44	PR48	Bd	bd	bd	1,531	–			
NICE TA253 2012 [94]	GT1 TN	BPR	PR	F0–F3, HCV RNA niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu			0,91	–			
				96,8%	37,2%	59,6%					
				F0–F3, HCV RNA wykrywalne w 8 tygodniu i niewykrywalne w 24 tygodniu							
				67,7%	37,2%	30,5%					
				F4							
				41,7%	46,2%	-4,5%					
GT1 TE	BPR	PR	F0–F3, HCV RNA niewykrywalne w 8 i 24 tygodniu			2,0					
			90,6%	24,2%	66,4%						
			F0–F3, HCV RNA wykrywalne w 8 tygodniu i niewykrywalne w 24 tygodniu								
			85,2%	24,2%	61,0%						
			GT1 TN	PR4/PRB24 + PR20	PR 48		66,8%	40,2%	26,6%	1,28	0,78
				PR4/PRB44	PR 48		68,5%	40,2%	28,3%	1,34	0,82
GT1 TN z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i włóknieniem ≥F2	PR4/PRB24 + PR12	PR 48	55%	27%	28%	1,56	1,02				
	PR4/PRB44	PR 48	59%	27%	32%	1,78	1,17				
GT1 TE	PR4/BOC32 + PR12	PR 48	58,6%	21,3%	37,3%	1,82	1,14				
	PR4/BOC44	PR 48	66,5%	21,3%	45,2%	2,18	1,37				
GT1 TE z włóknieniem ≥F2	PR4/BOC32 + PR12	PR 48	58,6%	21,3%	37,3%	2,12	1,43				
	PR4/BOC44	PR 48	66,5%	21,3%	45,2%	2,55	1,72				

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Interwencja SVR	Komparator SVR	SVR – różnica	Zysk QALY	Zysk LY
Analiza ekonomiczna do zlecenia 254/2014 (AOTMiT) [29]	GT1 TN z genotypem RS 12979860 IL 28 C/T i włóknieniem \geq F2	BPR	PR	Bd	bd	bd	2,33	-
	GT1 TE z włóknieniem w stopniu 0 lub 1	BPR	PR	66,5%	21,3%	45,2%	1,25	-
Peginterferon α								
NICE TA200 2010 [128]	Pacjenci z niską początkową wiremią i szybką odpowiedzią wirusologiczną, GT1	P2aR48	P2aR24	Bd	bd	Bd	0,08 – 0,14	-
SMC 561/09 [129]	GT1 TE	P2aR48	Terapia objawowa	7,3%	0%	7,3%	0,66	-
	TE z genotypem innym niż 1	P2aR48	Terapia objawowa	16%	0%	16%	1,06	-

a) pacjenci bez marskości wątroby b) pacjenci z marskością wątroby, SOC – Standardowa Opieka Specjalistyczna (*Standard Care*)

Kolejna tabela (Tabela 92) przedstawia wyniki niniejszej analizy ekonomicznej dla dożywotniego horyzontu czasowego, niedyskontowanego LY oraz stopy dyskontującej QALY równej 3,5% oraz przyjęty w modelu odsetek pacjentów z SVR.

Tabela 92.
Wyniki uzyskane w niniejszej analizie

Populacja	Komparator	SVR			Zysk QALY ^a	Zysk LY ^b
		DCV	komparator	różnica		
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%	■	1,87	1,73
	TPR	■	78%	■	0,59	0,51
	BPR		65%	■	1,13	1,05
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	■	69%	■	0,61	0,46
	BPR		65%	■	0,70	0,59
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa	■	0%	■	3,64	3,57

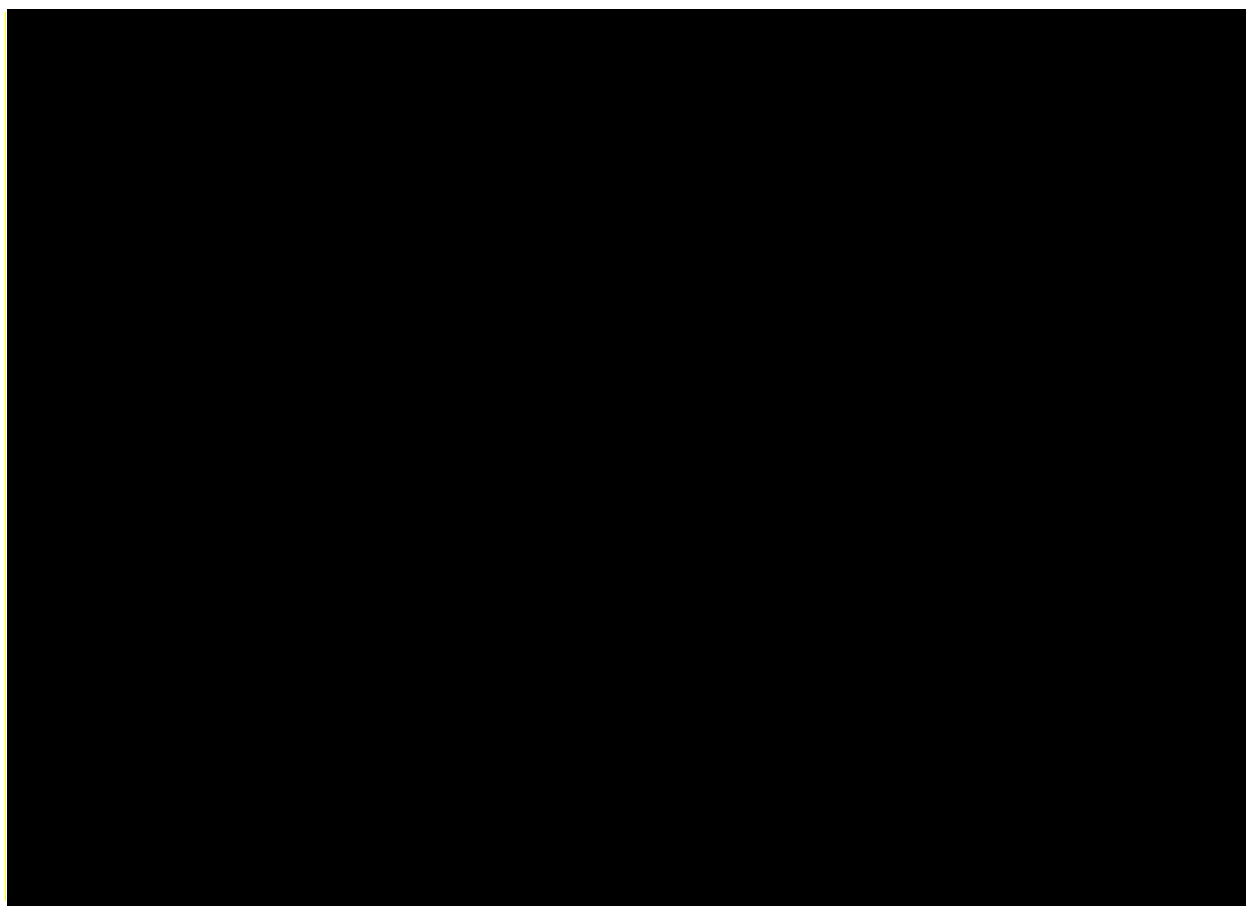
a) QALY – dyskontowanie 3,5%, b) LY – niedyskontowane

W celu porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie z wynikami innych odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących WZW C, porównano otrzymane w analizach zależności pomiędzy różnicą w SVR oraz zyskiem QALY oraz zyskiem LY. Pięć spośród odnalezionych analiz raportowało

jednoznacznie przyjętą różnicę w skuteczności terapii oraz wynikający z modelowania zysk QALY, a jedna z nich (Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012) podawała osobno wyniki dla pacjentów w populacji ogólnej oraz populacji pacjentów z włóknieniem wątroby co najmniej F2 oraz prezentowała dodatkowo otrzymany zysk LY. Zależności te zestawiono na poniższych wykresach (Wykres 25, Wykres 26). Wyniki uzyskane w niniejszej analizie są zbliżone do wyników uzyskanych w innych analizach, W dwóch analizach (SMC 561/09 oraz Analizie ekonomicznej do zlecenia 090/2012) zysk QALY w stosunku do różnicy SVR był nieznacznie wyższy niż wynikający z niniejszej analizy, a w analizie SMC 743/11, NICE TA252 2012 oraz Analizie ekonomicznej do zlecenia 254/2014 różnica w skuteczności terapii przekładała się na nieco niższy zysk QALY. Oznacza to, iż wyniki uzyskane w niniejszej analizie zawierają w zakresie wyznaczonym przez wyniki innych przeprowadzonych analiz ekonomicznych dla WZW C.

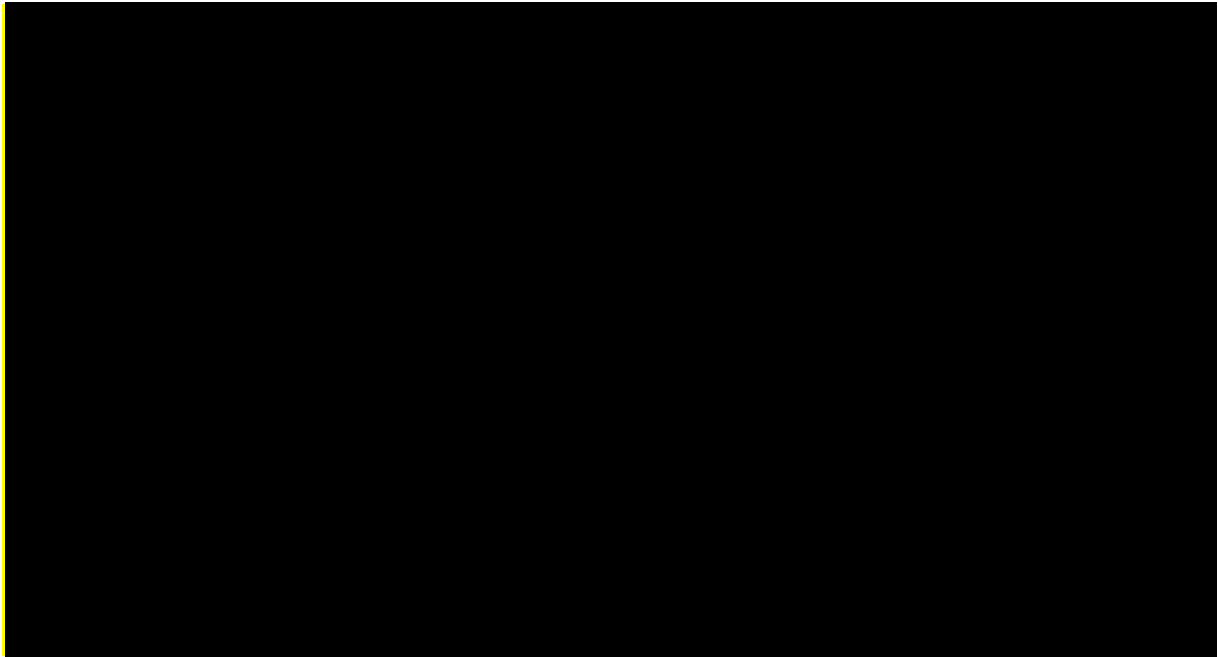
Wykres 25.

Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych



Wykres 26.

Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem LY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych



8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki

Wyniki kliniczne

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych odsetek pacjentów z SVR wyniósł:

- [] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [],
- 49% dla schematu PR48,
- 65% dla schematu BPR,
- 78% dla schematu TPR.

Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą odpowiednio:

- 1,87 QALY dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [] z terapią PR48,
- 1,13 QALY dla porównania ze schematem BPR,
- 0,59 QALY dla porównania ze schematem TPR

oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio:

- 1,73 LY,
- 1,05 LY,
- 0,51 LY.

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, odsetek pacjentów z SVR wyniósł

- [] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [],
- 65% dla schematu BPR,
- 69% dla schematu TPR.

Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą odpowiednio:

- 0,70 QALY dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [] ze schematem BPR,
- 0,61 QALY dla porównania ze schematem TPR

oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio:

- 0,59 LY,
- 0,46 LY.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią objawową w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR wyniósł:

- [REDACTED] dla terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED]
- 0% dla terapii objawowej.

Wartości takie przekładają się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą:

- 3,64 QALY

oraz różnicę w długości życia wynoszącą:

- 3,57 LY.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS wyniosła:

- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z PR48,
- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z TPR
- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z BPR.

Współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) QALY wyniósł:

- [REDACTED] z perspektywy NFZ, a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów – [REDACTED] dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z PR48. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia oparta na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia oparta na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS wyniosła:

- [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów w przypadku porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią zawierającą telaprewir
- [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów w przypadku porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią zawierającą boceprewir.

Zestawienie wyników klinicznych oraz kosztowych prowadzi do następujących wniosków:

- Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED]
Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV w skojarzeniu z [REDACTED]
Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, różnica w kosztach całkowitych wyniosła

- [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią objawową.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Tabela 93.
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

Populacja	Komparator	SVR DCV	SVR komparator	SVR - różnica	QALY – różnica	LY – różnica	Koszty – różnica	ICUR	Cena progowa
Perspektywa płatnika publicznego									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%		1,87	1,73			
	TPR		78%		0,59	0,51			
	BPR		65%		1,13	1,05			
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (nawrót, brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź)	TPR		69%		0,61	0,46			
	BPR		65%		0,70	0,59			
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa		0%		3,64	3,57			
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%		1,87	1,73			
	TPR		78%		0,59	0,51			
	BPR		65%		1,13	1,05			
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (nawrót, brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź)	TPR		69%		0,61	0,46			
	BPR		65%		0,70	0,59			
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa		0%		3,64	3,57			

DCV – 24-tygodniowa terapia opartej na daklataswirze; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę; BPR – schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; TPR – schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Pacjenci uprzednio nieleczeni

W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych różnice w kosztach całkowitych wyniosły :

- 252 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i 247 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z PR48,
- 170 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i 168 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z TPR
- 174 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego i 171 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z BPR.

Współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- 135 tys. zł z perspektywy NFZ i 132 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z PR48. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi 35,5% z perspektywy NFZ i 36,9% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- 285 tys. zł z perspektywy NFZ i 283 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania z TPR. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ wynosi 0% z perspektywy NFZ i 0% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- 155 tys. zł z perspektywy NFZ i 152 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania z BPR. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ wynosi 20,9% z perspektywy NFZ i 24,0% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

W przypadku pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną różnice w kosztach całkowitych wyniosły:

- 166 tys. zł z perspektywy NFZ i 164 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów w przypadku porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z terapią TPR
- 142 tys. zł z perspektywy NFZ i 140 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów w przypadku porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z terapią BPR.

Współczynniki kosztów-użyteczności wyniosły:

- 270 tys. zł z perspektywy NFZ i 267 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z TPR. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi 0% z perspektywy NFZ i 0% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.
- 201 tys. zł z perspektywy NFZ i 198 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ z BPR. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV wynosi 5,4% z perspektywy NFZ i 5,7% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, różnica w kosztach całkowitych wynosiła

- 263 tys. zł z perspektywy NFZ i 253 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów dla porównania terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią objawową.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł:

- 72 tys. zł z perspektywy NFZ i 70 tys. zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] wynosi 81,3% z perspektywy NFZ i 82,4% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Tabela 94.
Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Populacja	Komparator	SVR DCV	SVR komparator	SVR - różnica	QALY – różnica	LY – różnica	Koszty – różnica	ICUR	Cena progowa
Perspektywa płatnika publicznego									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%		1,87	1,73	252 242 zł	135 212 zł	37 510,77 zł
	TPR		78%		0,59	0,51	169 579 zł	285 330 zł	26 994,50 zł
	BPR		65%		1,13	1,05	174 376 zł	154 761 zł	35 922,02 zł
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (nawrót, brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź)	TPR		69%		0,61	0,46	165 586 zł	269 681 zł	28 173,09 zł
	BPR		65%		0,70	0,59	141 592 zł	201 400 zł	33 345,12 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa		0%		3,64	3,57	263 371 zł	72 390 zł	67 826,21 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów									
Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48		49%		1,87	1,73	247 172 zł	132 494 zł	38 279,60 zł
	TPR		78%		0,59	0,51	168 086 zł	282 819 zł	27 220,82 zł
	BPR		65%		1,13	1,05	171 306 zł	152 036 zł	36 387,59 zł
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (nawrót, brak odpowiedzi, częściowa odpowiedź)	TPR		69%		0,61	0,46	163 965 zł	267 041 zł	28 415,15 zł
	BPR		65%		0,70	0,59	139 521 zł	198 454 zł	33 654,38 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	terapia objawowa		0%		3,64	3,57	252 896 zł	69 511 zł	69 406,07 zł

DCV – 24-tygodniowa terapia opartej na daklataswirze; PR48 – 48-tygodniowy schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę; BPR – schemat zawierający boceprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; TPR – schemat zawierający telaprewir, peginterferon alfa i rybawirynę; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Zgodnie z przeprowadzoną jednokierunkową analizą wrażliwości, największy wpływ na uzyskane wyniki miała zmiana dyskontowania, uwzględnienie progresji pacjentów z marskością wątroby po uzyskaniu SVR, uwzględnienie kosztów komparatorów zgodnych z aktualnym komunikatem NFZ, źródło kosztów stanów zdrowia, przyjęcie charakterystyk początkowych pacjentów zgodnych z alternatywnymi źródłami oraz dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych – uwzględnienie danych dotyczących skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego terapii opartej na DCV w skojarzeniu z [REDACTED] z terapią TPR.

Wnioski

W przypadku braku uwzględnienia porozumienia o podziale ryzyka terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDACTED] jest opłacalna jedynie w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu dla porównania z terapią objawową (ICUR 70–72 tys. zł przy progu opłacalności 119 577 zł). W przypadku pozostałych populacji i porównań, współczynnik kosztów-użyteczności ma wartość wyższą niż próg opłacalności.

Przy uwzględnieniu porozumienia o podziale ryzyka terapia oparta na daklataswirze w skojarzeniu z [REDACTED] terapią trójlekową zawierającą telaprewir lub boceprewir, zarówno w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, jak i pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną. Oznacza to, że terapia daklataswirem w skojarzeniu z [REDACTED] bardziej efektywna od terapii opartej na telaprewirze lub boceprewirze. W przypadku porównania daklataswiru z terapią interferonem pegylowanym i rybawiryną (populacja pacjentów uprzednio nieleczonych) oraz z terapią objawową (populacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu), interwencja ta jest wysoce opłacalna (ICUR: odpowiednio [REDACTED] w zależności od perspektywy)

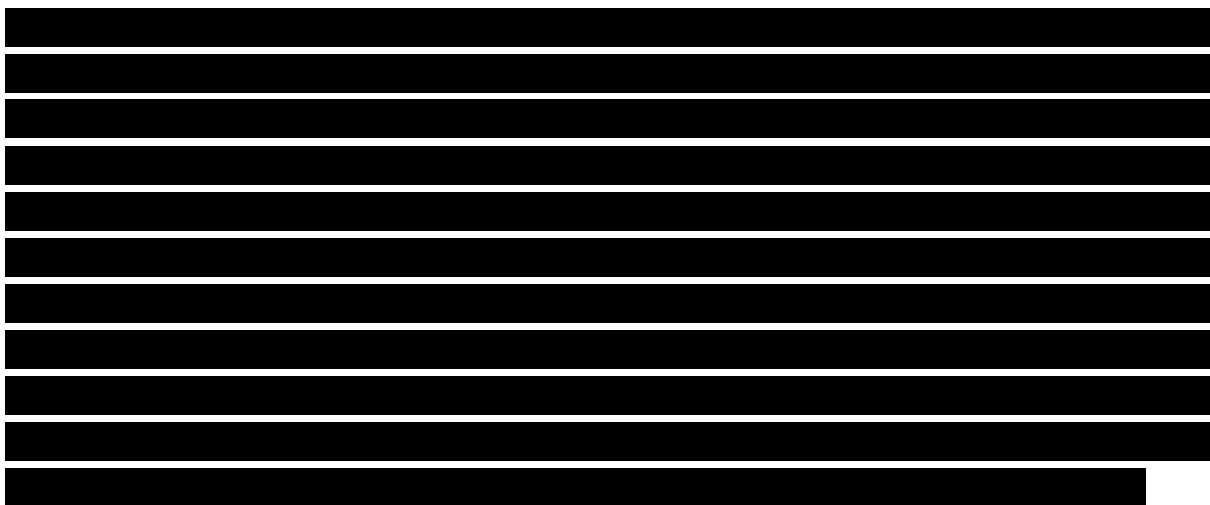
9. OGRANICZENIA

- W niniejszej analizie wykorzystano dostarczony przez zamawiającego model rozwoju przewlekłego WZW C u pacjentów uprzednio nieleczonych, pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu. Ograniczenia dostosowywanego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- W największym stopniu na wyniki analizy ekonomicznej wpływa odsetek pacjentów uzyskujących SVR określony na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej na podstawie systematycznego przeglądu baz informacji medycznych. Dodatkowo na wynikach analizy klinicznej oraz włączonych do niej badań, opierają się obliczenia analizy ekonomicznej dotyczące uwzględnionych działań niepożądanych oraz czasu trwania terapii poszczególnymi schematami. Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią zatem również ograniczenia niniejszej analizy.
- Ze względu na brak polskich danych, prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW C, takich jak marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, określono na podstawie publikacji dotyczących pacjentów z innych krajów. Wszystkie publikacje zostały wybrane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne, brak danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych wśród polskich pacjentów stanowi więc ograniczenie dostosowanego modelu.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych. Spadek jakości życia w związku z prowadzoną terapią DCV zaczerpnięto z dokumentu oryginalnego modelu [REDACTED], gdzie spadek użyteczności został określony na podstawie metaanalizy odpowiednich badań klinicznych
- Do wyznaczenia średniego czasu terapii boceprewirem i telaprewirem, ze względu na brak danych dotyczących wykrywalności HCV RNA w trakcie trwania terapii u pacjentów z genotypem wirusa 1b, wykorzystano dane z badań klinicznych odnoszące się do populacji pacjentów z genotypem 1, bez wyszczególnienia podtypu 1b.

10. DYSKUSJA

Podstawowym i najbardziej efektywnym sposobem leczenia włóknienia jest eliminacja czynnika indukującego proces fibrogenezy, czyli eliminacja wirusa z organizmu poprzez leczenie przeciwwirusowe. [1] Terapie obecnie dostępne w Polsce pozwalają na trwałe wyleczenie od 50% do nie więcej niż 80% chorych. Ponadto obecnie stosowane terapie są uciążliwe (konieczność podskórnego stosowania interferonu), wymagają długiego czasu stosowania oraz powodują często wiele różnych zdarzeń niepożądanych. [1] W związku z powyższym konieczne staje się zapewnienie dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii. Taką terapią jest leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym o aktywności anty-HCV.

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności doustnej terapii opartej na daklataswirze (Daklinza®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.



Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1b z włóknieniem wątroby w stopniu $\geq F2$ w skali 5-cio stopniowej (F0-F4). Analizowana populacja obejmuje trzy podgrupy pacjentów, różniące się pod względem stosowanych schematów leczenia, stanowiących komparatory dla terapii opartej na daklataswirze. Wyróżnić można:

- populację pacjentów uprzednio nieleczonych, w której komparatory stanowią peginterferon + rybawiryne (PR), boceprewir + peginterferon + rybawiryne (BPR), telaprewir + peginterferon + rybawiryne (TPR),
- populację pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną, w której komparatory stanowią TPR i BPR,

- populację pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu (pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub, u których wystąpiła nietolerancja interferonu), w której komparatorem jest terapia objawowa.

Zakażenie GT1b HCV w porównaniu z innymi genotypami HCV związane jest z wyższym ryzykiem występowania powikłań z powodu przewlekłego WZW C, w tym w szczególności rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Chorzy z tej populacji wymagają zatem szybkiej diagnostyki oraz zastosowania skutecznej terapii, która obecnie w Polsce nie jest dostępna, ponieważ u zdecydowanej większości chorych w pierwszej linii stosowana jest terapia dwulekowa obciążona około 50-procentowym ryzykiem niepowodzenia. Dostępne terapie trójlekowe, zawierające BOC lub TVR, pozwalają zmniejszyć ryzyko niepowodzenia do około 20-40%, przy czym zarezerwowane są dla pacjentów po nieskutecznej terapii PR oraz dla wąskiej grupy chorych z polimorfizmem IL28B TT, co stanowi 18% wszystkich chorych z HCV w Polsce. Obydwa schematy terapeutyczne, refundowane obecnie w Polsce, niosą jednak ze sobą ograniczenia związane ze skutecznością, komfortem i bezpieczeństwem stosowania. Chorzy narażeni są przede wszystkim na silnie obciążające działania niepożądane. Stosowanie interferonu związane jest z występowaniem takich zdarzeń jak zaburzenia psychiczne czy szereg działań grypopodobnych. Dodanie boceprewiru lub telaprewiru zwiększa dodatkowo częstość występowania tych zdarzeń, a także powoduje nowe dolegliwości takie jak anemia, neutropenia czy dolegliwości skórne. Dodatkowo chorzy muszą liczyć się z koniecznością stosowania długotrwałego leczenia, sięgającego niekiedy nawet 72 tygodni, oraz przestrzegania skomplikowanego schematu dawkowania, wymagającego przyjmowania cotygodniowych iniekcji, a także terapii doustnej, obejmującej nawet kilkanaście tabletek na dobę. [1]

Na szczególną uwagę zasługuje fakt uwzględnienia w populacji docelowej analizy grupy pacjentów, u których nie można zastosować terapii z interferonami ze względu na działania niepożądane lub nietolerancję. Pacjenci z tej grupy nie mają obecnie dostępu do żadnej skutecznej terapii przeciw WZW C. Całkowite wyeliminowanie konieczności stosowania interferonu w terapii opartej na daklataswirze, pozwala na stosowanie tego typu leczenia przeciwwirusowego również w tej grupie chorych. Zgodnie z odnalezionymi badaniami grupa ta stanowi niemal 4% wszystkich pacjentów. Finansowanie terapii opartej na DCV w skojarzeniu z █████ umożliwiłoby takim pacjentom podjęcie skutecznego leczenia.

Mając na uwadze fakt uciążliwości obecnej terapii związanej z niższą skutecznością, gorszym profilem bezpieczeństwa oraz długim czasem jej trwania, udostępnienie terapii opartej na daklataswirze chorym cierpiącym na przewlekłe WZW C, ma istotne znaczenie kliniczne oraz ekonomiczne, bowiem zmniejsza ryzyko rozwoju marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego, prowadzi do wydłużenia przeżywalności, poprawy jakości życia a także ogranicza zaraźliwość i szerzenie się zakażenia HCV.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej, terapia oparta na daklataswirze charakteryzuje się najwyższą (niemal 90-procentową) skutecznością w porównaniu ze wszystkimi aktualnie dostępnymi interwencjami stosowanymi w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C z genotypem 1b. Terapia

oparta na daklataswirze ma również wyraźnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi schematami, co wynika między innymi z całkowitego wyeliminowania konieczności stosowania interferonu.

Im efektywność leczenia przeciwwirusowego jest wyższa, tym większy odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR). Stosowanie leków o wysokiej skuteczności klinicznej powoduje zmniejszenie ryzyka pojawienia się powikłań związanych z przewlekłym WZW C, tj. niewyrównana marskość wątroby, czy rak wątrobowokomórkowy. Powikłania te niosą za sobą wyższą śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną oraz wiążą się z ryzykiem konieczności transplantacji wątroby.

W niniejszej analizie został zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez zamawiającego, który prognozuje przebieg WZW C i umożliwia ocenę opłacalności daklataswiru. Każdy model jest tylko uproszczeniem rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Dołożono wszelkich starań w celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności wykorzystanych danych oraz jak najlepszego oddania specyfiki polskiego systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo należy zauważyć, iż założenia i struktura dostosowywanego modelu są podobne do modeli wykorzystanych w innych analizach dotyczących przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. W niniejszej analizie terapia daklataswirem została porównana z terapiami przeciwwirusowymi odpowiadającymi polskiej praktyce klinicznej. Skuteczność tych terapii została oceniona na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeszukania systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Analiza ekonomiczna uwzględnia koszty bezpośrednie aktualne na 2015 rok, natomiast koszty leków przeciwwirusowych zgodne są z obowiązującym w marcu 2015 obwieszczeniem Ministra Zdrowia. W przypadku wyznaczania kosztów terapii zawierających peginterferon α , przyjęto, że rybawiryna dostarczana jest świadczeniodawcom w cenie interferonów. Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa były pokrywane przez producentów interferonów. Dane raportowane przez NFZ wskazują, że podobne umowy obowiązują również obecnie. Dlatego założenie o uwzględnieniu kosztów rybawiryny w kosztach interferonów jest uzasadnione. Ponadto należy zauważyć, że w przypadku ocenianej terapii opartej na daklataswirze brak jest konieczności stosowania interferonu oraz rybawiryny. W związku z powyższym przyjęte w analizie podejście względem kosztów rybawiryny stanowi podejście konserwatywne.

Koszty leczenia przeciwwirusowego, monitorowania i diagnostyki zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków ustalono na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 na dzień 1 marca 2015 roku. Ze względu na fakt, iż ceny hurtowe rozpatrywanych komparatorów publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, koszty terapii zostały obliczone również na podstawie komunikatu NFZ raportującego całkowitą wartość refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań za okres styczeń–listopad 2014. Koszty terapii określone na podstawie komunikatów NFZ zostały uwzględnione w

analizie wrażliwości. Danych z komunikatów NFZ nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż uzyskane na ich podstawie ceny leków są aktualne na koniec listopada 2014 roku, nie zaś na dzień składania wniosku refundacyjnego, zatem ich uwzględnienie nie jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. Ponadto należy zauważyć, że dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne – w tym mechanizmu RSS typu payback. W związku z tym faktem, wykorzystanie danych z komunikatów NFZ wiąże się z ograniczeniem polegającym na ryzyku nierównego traktowania podmiotów uwzględnionych w analizie.

W ramach kwalifikacji do programu lekowego dla terapii opartej na daklataswirze w projektowanym kształcie, stopień uszkodzenia wątroby oceniany będzie przy pomocy nieinwazyjnych metod o potwierdzonej naukowo wiarygodności (elastografia, metody biochemiczne). Aktualnie, w genotypie 1 w celu oceny stopnia włóknienia wątroby wykonuje się biopsję (jedynie w szczególnych przypadkach, określonych w programie lekowym, za zgodą konsultanta wojewódzkiego można odstąpić od biopsji wątroby, uwzględniając wyniki badania elastograficznego). Badanie elastograficzne jest bezbolesne i nie wiąże się z ryzykiem powikłań u pacjentów. Dodatkowo, jest to badanie kilkakrotnie tańsze niż biopsja. Ewentualne oszczędności związane z obniżeniem kosztów monitorowania terapii wynikające z wykonywaniem elastografii zamiast biopsji w przypadku kwalifikacji do terapii opartej na DCV będą nieznaczące a możliwość ich precyzyjnego określenia jest ograniczona. W związku z tym, konserwatywnie, oszczędności te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Niemniej jednak wprowadzenie w proponowanym programie lekowym możliwości szerszego stosowania elastografii niewątpliwie będzie przynosiło odczuwalną korzyść dla pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wysoką przewagę terapii opartej na daklataswirze nad pozostałymi interwencjami w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Na szczególną uwagę zasługują uzyskane w wyniku modelowania wysokie różnice w długości życia oraz generowanych QALY pacjentów leczonych z zastosowaniem daklataswiru. W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS terapia oparta nad DCV stanowi w porównaniu z komparatorami opcję dominującą lub wysoce opłacalną.

Podsumowując, aktualna praktyka kliniczna leczenia przewlekłego WZW C w Polsce wydaje się być niewystarczająca, w związku z czym konieczne staje się zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznej i bezpiecznej terapii. Potrzeba ta wydaje się być szczególnie istotna w przypadku pacjentów z rozważanej populacji docelowej. Oceniana terapia daklataswirem w skojarzeniu z ██████████ w populacji chorych z HCV GT1b jest terapią skuteczniejszą od aktualnie dostępnych schematów leczenia, charakteryzującą się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS wskazują na dominację lub wysoką opłacalność finansowania terapii opartej na daklataswirze w porównaniu z rozważanymi

komparatorami. Wydaje się zatem, że oceniana interwencja jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia przewlekłego WZW C w Polsce, mającego istotne znaczenie zarówno epidemiologiczne, kliniczne jak i ekonomiczne. Zastosowanie ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zarażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy.

Należy również podkreślić iż WZW typu C postrzegane jest jako poważny, narastający problem zdrowotny – zarówno przez Światową Organizację Zdrowia, jak i Parlament Europejski – przede wszystkim z powodu liczby chorych, ich wieku oraz następstw choroby. Obydwie organizacje wskazują na nagłą konieczność podejmowania działań zmierzających do zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się epidemii oraz wprowadzenia i udostępnienia pacjentom skutecznych form leczenia. Również w Polsce zapobieganie WZW typu C zostało wpisane w ramy Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. [130, 131]



11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza kliniczna. Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. HTA Consulting 2015.
2. Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/word_doc/0007/24919/B.2._nowy-od-07.2014.docx.
3. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, i in. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegląd epidemiologiczny*. 2013; 67(1):11–16, 99–103.
4. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawców krwi w okresie 1995–2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):163–169.
5. Chlabcz S, Flisiak R, Kowalczyk O, i in. Changing HCV genotypes distribution in Poland--relation to source and time of infection. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008; 42(2):156–159.
6. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oparte na daklataswirze (ICD-10 B 18.2) w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym - projekt programu lekowego.
7. 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>.
8. 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.
9. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(7):889–900.
10. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2009 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
11. 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://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.1.2015).
12. McEwan P, Ward T, Wilton HB, i in. MONARCH technical report. Cost-effectiveness model for patients with chronic hepatitis C. Health Economics and Outcomes Research (HEOR) 2014.
13. 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.
14. Refundacja styczeń - listopad 2014 r. - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> (23.2.2015).
15. 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> (5.1.2015).
16. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2011).
17. Strona Główna | AOTM. <http://aotm.gov.pl/> (19.12.2013).
18. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, i in. Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; (61):765–770.
19. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, i in. Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology*. 2007; 46 (Suppl 1):S217–S218.
20. Horban A, Wasilewski M, Berak H, i in. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; (60):563–569.
21. Juszczak J, Białkowska J, Bolewska B, i in. Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2004; XVII(94):353.

22. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. Pegylovany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; (59):651–660.
23. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, i in. Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology*. 2008; 48(4 (suppl)):878A.
24. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, i in. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(12):434–440.
25. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW, i in. Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012; 66:335–339.
26. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, i in. Prevalence of hepatitis C virus mutants resistant to protease inhibitors among Polish HCV genotype 1-infected patients. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2013; 67:411–413.
27. 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_telaprewir_WZW-C_2012.11.07.pdf (19.12.2013).
28. Boceprewir 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_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf (14.1.2014).
29. Analiza ekonomiczna. Boceprewir w terapii przewlekłego WZW-C w Polsce. HTA Consulting 2014 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/254/AW/254_AW_OT_4351_35_Victrelis_WZW_C_CUA_05.01.2015.pdf.
30. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
31. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, i in. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(2):418–431.
32. Hepatitis C (genotype 1) - boceprewir: ERG response to queries raised at pre-meeting teleconference. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58373/58373.pdf> (13.3.2012).
33. 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; 40(8):863–879.
34. Ng V, Saab S. Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9(11):923–930.
35. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, i in. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32(3):344–355.
36. Fattovich G, Giustina G, Degos F, i in. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112(2):463–472.
37. Serfaty L, Aumaître H, Chazouillères O, i in. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998; 27(5):1435–1440.
38. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(4):1311–1316.
39. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, i in. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(5):1147–1158.
40. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, i in. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(7):1276–1283.
41. Rincón D, Lo Iacono O, Tejedor M, i in. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013; 48(4):487–495.
42. 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; 45(1):48–54.
43. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, i in. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World Journal of Hepatology*. 2014; 6(7):504–512.
44. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, i in. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004; 40(5):823–830.
45. Poltransplant - archiwum biuletynów. <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (12.7.2011).
46. Flisiak R, Halota W, Tomasiewicz K, i in. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 27(1):70–76.

47. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(25):2417–2428.

49. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(13):1207–1217.

50. Główny Urząd statystyczny - tablice trwania życia 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (19.1.2015).

51. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, i in. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011; 60(7):992–7.

52. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, i in. Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990–2002. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*. 2010; 34(4-5):288–296.

53. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, i in. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *Journal of Surgical Oncology*. 2008; 98(7):505–509.

54. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, i in. Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry-based study. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013; 72:

55. 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; 48(3):279–289.

56. Kontrolowali leczenie nowotworów. Co odkryli? http://m.zielonagora.gazeta.pl/zielonagora/1,106543,16160447,Kontrolowali_leczenie_nowotworow__Co_odkryli_.html (16.2.2015).

57. Adam R, Karam V, Delvart V, i in. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of hepatology*. 2012; 57(3):675–688.

58. European Liver Transplant Registry - ELTR. <http://www.eltr.org/> (6.7.2011).

59. PubMed. U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2011).

60. Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, i in. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(3):643–651.

61. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582–592.

62. Embase. Biomedical Answers. <http://www.embase.com/> (1.7.2011).

63. CINAHL Databases. <http://www.ebscohost.com/cinahl/> (1.7.2011).

64. The Cochrane Library. <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2011).

65. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, i in. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(2):579–583.

66. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425–432.

67. 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;

68. Chong C. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98(3):630–638.

69. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, i in. Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(21):2377–2382.

70. Wright M, Grieve R, Roberts J, i in. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(21):1–113, iii.

71. Patil R, Cotler SJ, Banaad-Omiotek G, i in. Physicians' preference values for hepatitis C health states and antiviral therapy: a survey. *BMC Gastroenterology*. 2001; 1:6.

72. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, i in. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1998; 280(24):2088–2093.

73. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1995; 22(6):1863–1873.

74. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, i in. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006; 23(11):1629–1635.

75. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2011).

76. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, i in. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):855–865.

77. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, i in. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(7):878–887.
78. García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, i in. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Archives of Medical Research*. 2006; 37(5):663–673.
79. Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, i in. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009; 29(3):449–458.
80. 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;
81. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, i in. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004; 28(3):125–136.
82. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, i in. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 127(10):866–874.
83. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, i in. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2012; 55(5):1344–1355.
84. Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *The Medical Journal of Australia*. 1999; 171(4):189–193.
85. Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, i in. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13(5):483–488.
86. 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;
87. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, i in. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 30(5):1318–1324.
88. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annual Review of Public Health*. 2000; 21:587–611.
89. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count? *Health Economics*. 2000; 9(2):109–126.
90. Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE 2013 <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>.
91. Weyler E-J, Gandjour A. Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Services Research*. 2011;
92. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (28.3.2012).
93. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, i in. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002; 8(3):263–270.
94. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf> (10.1.2014).
95. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Single Technology Appraisal (STA). NICE 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/documents/hepatitis-c-genotype-1-telaprevir-janssen2>.
96. Narodowy Bank Polski -Kursy średnie walut obcych - 23.02.2015. <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> (23.2.2015).
97. 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> (27.4.2012).
98. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6414> (8.1.2015).
99. Blood transfusions. Document, <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Supportivetherapies/Bloodtransfusions.aspx#> (25.2.2014).
100. Materiały informacyjne RCKiK w Kielcach. http://www.rckik-kielce.com.pl/inf/images/rckik/poster_D.pdf (25.2.2014).
101. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417> (8.1.2015).

102. Torecan, 6,5 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf.
103. Torecan, 6,5 mg, czopki - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_czopki.pdf.
104. Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika*. 2003; (4):
105. Simon K, Gladysz A, Rotter K, i in. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2006; 15(3):453–462.
106. Kaczor, Pawlik, Wójcik, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
107. Główny Urząd Statystyczny - Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html> (15.1.2015).
108. Siebert U, Sroczyński G. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005; 21(1):55–65.
109. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, i in. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(2):228–237.
110. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 38(6-7):497–505.
111. Shepherd J, Brodin H, Cave C, i in. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(39):iii–iv, 1–125.
112. 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; 14(8):523–536.
113. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, i in. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6):813–824.
114. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, i in. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009; 25(2):171–180.
115. Gheorghe L, Baculea S. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepato-Gastroenterology*. 2010; 57(101):939–944.
116. Janczewska-Kazek E, Pisula A, Ścieszka J, i in. Elastography – noninvasive method for assessment of liver fibrosis. *Med Sci Rev*. 2009; 9:113–116.
117. Innowacje w leczeniu HCV – ocena dostępności w Polsce. Debata dotycząca poprawy dostępności do świadczeń, wykorzystywanych w leczeniu HCV. 9.01.2015. <http://presenter.qbrick.com/?pguid=1db74367-9ca3-4173-85fd-02573ace7140> (24.2.2015).
118. Posiedzenie Parlamentarnego Zespół ds. Podstawowej Opieki Zdrowotnej i Profilaktyki. HCV jako rosnące zagrożenie - badania przesiewowe w POZ i możliwości wdrożenia w ramach pakietu antykolejkowego. 18.12.2014. http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp?unid=0F7A3651DEBD7B17C1257DA4003715AE (24.2.2015).
119. Pawlotsky J, Aghemo A, Dusheiko G, i in. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C - 2014. http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recommendations_hcv_2014_full.pdf.
120. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, i in. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV- 2014. *Przegl Epidemiol*. 2014; 68(3):571–576.
121. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469> (8.1.2015).
122. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).

123. 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 (21.2.2014).
124. 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 (21.2.2014).
125. 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 (21.2.2014).
126. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf> (10.1.2014).
127. 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 (21.2.2014).
128. 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> (20.2.2014).
129. 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 (21.2.2014).
130. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0020/12494/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf.
131. Parlament Europejski. Oświadczenie Pisemne w sprawie zapalenia wątroby typu B i C. 2013. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=WDECL&reference=P7-DCL-2013-0023&format=PDF&language=PL>.
132. Copegus, 200 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/Copegus_200_.pdf.
133. Rebetol 200 mg, kapsułki twarde - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
134. The ISPOR Outcomes Research Digest: an electronic database of research papers presented at ISPOR meetings. http://www.ispor.org/research_study_digest/index.asp (20.2.2012).
135. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (20.2.2014).
136. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (20.2.2014).
137. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (20.2.2014).
138. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (20.2.2014).
139. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (20.2.2014).
140. daclatasvir 30mg and 60mg film-coated tablets (Daklinza). SMC No. (1002/14). Scottish Medicines Consortium 2014 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf.
141. 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 (21.2.2014).
142. 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> (20.2.2014).
143. 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> (20.2.2014).
144. 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.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS	14
Tabela 2.	Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS	16
Tabela 3.	Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze w zależności od rozważanej podgrupy pacjentów	30
Tabela 4.	Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Kaczor 2012.....	39
Tabela 5.	Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – na podstawie badań odnalezionych w GBL.....	40
Tabela 6.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C na podstawie Kaczor 2012	40
Tabela 7.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – na podstawie badań odnalezionych w GBL.....	41
Tabela 8.	Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w publikacji Kaczor 2012.....	41
Tabela 9.	Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej	41
Tabela 10.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w publikacji Kaczor 2012.....	42
Tabela 11.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich.....	42
Tabela 12.	Efektywność terapii przyjęta w modelu.....	43
Tabela 13.	Wyniki porównania bezpośredniego DCV vs TPR u uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym HCV G1b	45
Tabela 14.	Częstość działań niepożądanych przyjęta w modelu	46
Tabela 15.	Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby (Thein 2008).....	48
Tabela 16.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby według badań z przeglądu Alazawi 2010	49
Tabela 17.	Roczne prawdopodobieństwa DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie trzech dodatkowych badań	50
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby	50
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby	51
Tabela 20.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC	51
Tabela 21.	Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu	52
Tabela 22.	Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z DC i HCC	53
Tabela 23.	Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu.....	53
Tabela 24.	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych	54
Tabela 25.	Efektywność leczenia w trakcie terapii przeciwwirusowej raportowane w badaniach klinicznych.....	55
Tabela 26.	Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia	57
Tabela 27.	Śmiertelność w populacji ogólnej	57
Tabela 28.	Śmiertelność z powodu DC	59
Tabela 29.	Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV	59
Tabela 30.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC.....	60
Tabela 31.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR	61
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR.....	61
Tabela 33.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby	62
Tabela 34.	Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu	62
Tabela 35.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C.....	64
Tabela 36.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów.....	64
Tabela 37.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów	65

Tabela 38.	Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003	68
Tabela 39.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006	68
Tabela 40.	Wartości spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową.....	71
Tabela 41.	Wartości spadków użyteczności związanych z terapią przeciwwirusową zgodne z [REDACTED]	71
Tabela 42.	Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	72
Tabela 43.	Spadki użyteczności związane z terapią przeciwwirusową	72
Tabela 44.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego [zł]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	74
Tabela 46.	Koszty tygodniowej terapii.....	74
Tabela 47.	Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia.....	75
Tabela 48.	Koszty tygodniowych terapii zgodne z obwieszczeniem MZ oraz określone na podstawie komunikatu NFZ.....	76
Tabela 49.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	77
Tabela 50.	Koszt hydrokortyzonu.....	77
Tabela 51.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	77
Tabela 52.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja.....	78
Tabela 53.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	78
Tabela 54.	Koszt hydrokortyzonu.....	78
Tabela 55.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	79
Tabela 56.	Koszt hydrokortyzonu.....	79
Tabela 57.	Koszty leczenia działań niepożądanych	79
Tabela 58.	Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW C z odnalezionych badań [zł].....	82
Tabela 59.	Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	83
Tabela 60.	Koszty monitorowania terapii.....	84
Tabela 61.	Koszty monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego dla WZW C.....	85
Tabela 62.	Zestawienie porównań uwzględnionych w analizie	86
Tabela 63.	Wyniki kliniczne, pacjenci uprzednio nieleczeni	87
Tabela 64.	Wyniki kliniczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	87
Tabela 65.	Wyniki kliniczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	87
Tabela 66.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci uprzednio nieleczeni	88
Tabela 67.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci uprzednio nieleczeni	89
Tabela 68.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	89
Tabela 69.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	90
Tabela 70.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	90
Tabela 71.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	91
Tabela 72.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci uprzednio nieleczeni	92
Tabela 73.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci uprzednio nieleczeni	93
Tabela 74.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	93
Tabela 75.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	94
Tabela 76.	Wyniki ekonomiczne, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu.....	95

Tabela 77. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	95
Tabela 78. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	96
Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs PR48, wyniki z RSS	98
Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs TPR, wyniki z RSS	99
Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs BPR, wyniki z RSS	100
Tabela 82. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs TPR, wyniki z RSS	102
Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs BPR, wyniki z RSS	103
Tabela 84. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, wyniki z RSS	105
Tabela 85. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs PR48, wyniki bez RSS	106
Tabela 86. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs TPR, wyniki bez RSS	107
Tabela 87. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci uprzednio nieleczeni, porównanie DCV vs BPR, wyniki bez RSS	108
Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs TPR, wyniki bez RSS	109
Tabela 89. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, porównanie DCV vs BPR, wyniki bez RSS	111
Tabela 90. Wyniki analizy wrażliwości, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, wyniki bez RSS	112
Tabela 91. Zestawione wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych	141
Tabela 92. Wyniki uzyskane w niniejszej analizie	142
Tabela 93. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS	148
Tabela 94. Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS	151
Tabela 95. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	170
Tabela 96. Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS	173
Tabela 97. Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS	174
Tabela 98. Ryzyko względne wystąpienia DC i HCC	175
Tabela 99. Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR – analiza wrażliwości	175
Tabela 100. Porównanie ceny urzędowej rybawiryny ze średnią ceną według sprawozdania NFZ	176
Tabela 101. Strategia wyszukiwania badań w języku polskim	178
Tabela 102. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	179
Tabela 103. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	179
Tabela 104. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed	181
Tabela 105. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed	182
Tabela 106. Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed	183
Tabela 107. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed	183
Tabela 1. Zestawienie tabelaryczne parametrów przyjętych w modelu	184
Tabela 108. Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA	191
Tabela 109. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	199

Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	117
Wykres 2. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	117
Wykres 3. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	119
Wykres 4. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	119
Wykres 5. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	121
Wykres 6. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	121
Wykres 7. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	123
Wykres 8. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	123
Wykres 9. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	125
Wykres 10. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	125
Wykres 11. Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	127
Wykres 12. Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	127
Wykres 13. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	129
Wykres 14. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs PR48, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	129
Wykres 15. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	131
Wykres 16. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	131
Wykres 17. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	133
Wykres 18. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio nieleczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	133
Wykres 19. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	135
Wykres 20. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs TPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	135
Wykres 21. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	137
Wykres 22. Wyniki PSA – pacjenci uprzednio leczeni, DCV vs BPR, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	137
Wykres 23. Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	139
Wykres 24. Wyniki PSA – pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu, DCV vs terapia objawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	139
Wykres 25. Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych	143
Wykres 26. Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem LY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych	144

Wykres 27. Średnia cena za opakowanie według komunikatów NFZ za 2014 rok – Copegus 168 x 200 mg	177
Wykres 28. Średnia cena za opakowanie według komunikatów NFZ za 2014 rok – Rebetol 140 x 200 mg	177

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu MONARCH.....	28
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	180
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)	181
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)	182

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 95.

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 lutym 2015 roku (rozdz.3.8)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 3.8.1
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.4.2, 14.7
§ 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. 3.8.1
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; Tabela 108
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 14.1
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 14.1
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. 14.1
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.7, 14.4.3	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
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	Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozd. 2.5 Wyniki analizy – rozdz. 3.8.1	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.4.2, 14.4.3	

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

14. ANEKS

14.1. Wyniki w zakresie współczynników kosztów użyteczności

Wydaje się zasadne stwierdzenie, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości terapii opartej na daklataswirze nad uwzględnionymi komparatorami. W związku z tym, wnioskowanie w niniejszej analizie opiera się na wynikach uzyskanych w zakresie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Jednakże większość z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej stanowią badania kliniczne bez grup kontrolnych. Na podstawie tego typu badań możliwe jest wyłącznie niezależne określenie efektywności i bezpieczeństwa każdego z ocenianych schematów leczenia oraz zestawienie uzyskanych wyników. W związku z powyższym dodatkowo przeprowadzono w analizie obliczenia dla współczynników kosztów użyteczności oraz wyznaczonych na ich podstawie cen progowych (Tabela 96, Tabela 97). Dla każdej z trzech populacji pacjentów pogrubioną czcionką została oznaczona cena progowa przy której współczynnik CUR dla terapii opartej na DCV nie jest wyższy od współczynników CUR dla żadnego z komparatorów w rozważanej populacji pacjentów.

Tabela 96.
Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS

Populacja	Interwencja	CUR	Cena progowa dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego			
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	26 129 zł	
	PR48	7 164 zł	5 708 zł
	TPR	13 293 zł	17 415 zł
	BPR	13 492 zł	17 795 zł
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	DCV	30 182 zł	
	TPR	16 245 zł	18 700 zł
	BPR	18 677 zł	22 754 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV	27 062 zł	
	Terapia objawowa	8 132 zł	6 675 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	26 679 zł	
	PR48	8 283 zł	6 793 zł
	TPR	13 995 zł	17 705 zł
	BPR	14 364 zł	18 409 zł

Populacja	Interwencja	CUR	Cena progowa dla DCV
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	DCV	30 836 zł	
	TPR	17 091 zł	19 020 zł
	BPR	19 572 zł	23 157 zł
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV	27 681 zł	
	Terapia objawowa	10 212 zł	9 396 zł

Tabela 97. Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS

Populacja	Interwencja	CUR	Cena progowa dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego			
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	████████	
	PR48	7 164 zł	████████
	TPR	13 293 zł	████████
	BPR	13 492 zł	████████
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	DCV	████████	
	TPR	16 245 zł	████████
	BPR	18 677 zł	████████
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV	████████	
	Terapia objawowa	8 132 zł	████████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV	████████	
	PR48	8 283 zł	████████
	TPR	13 995 zł	████████
	BPR	14 364 zł	████████
Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną	DCV	████████	
	TPR	17 091 zł	████████
	BPR	19 572 zł	████████
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV	████████	
	Terapia objawowa	10 212 zł	████████

14.2. Progresja u pacjentów z marskością wątroby i SVR

Prawdopodobieństwa progresji do stanów DC i HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i SVR przyjęte w analizie wrażliwości analizy określono na podstawie przeglądu Ng 2011 [34] odnaniezonego w wyniku przeszukania baz danych (rozdz. 14.4.5). Praca ta przedstawia zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej SVR. Na podstawie tych badań określono ryzyko względne (RR) wystąpienia rozważanych powikłań u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej. W obliczeniach uwzględniono tylko badania raportujące dane dla dwóch podgrup pacjentów – z SVR i bez SVR. Na podstawie uzyskanego ryzyka względnego dokonano kalkulacji prawdopodobieństw przejść F4–SVR → DC oraz F4–SVR → HCC. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 98, Tabela 99).

Tabela 98.
Ryzyko względne wystąpienia DC i HCC

Badanie	Okres obserwacji (lata)	N	Pacjenci z SVR				Pacjenci bez SVR				RR
			n ₁	N ₁	%	p ₁	n ₂	N ₂	%	p ₂	
Niewyrównana marskość wątroby (DC)											
Iacobellis 2007	2,5	61	3	13	23%	9,96%	33	48	69%	37%	0,27
Średnie RR											0,27
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)											
Mallet 2008	9,8	96	3	39	8%	0,81%	14	57	25%	3%	0,29
Cardoso 2010	3,5	307	6	103	6%	1,70%	40	204	20%	6%	0,28
Średnie RR											0,28

N – liczebność populacji w badaniu, n₁ – liczba pacjentów z SVR i DC/HCC, N₁ – liczba pacjentów z SVR, n₂ – liczba pacjentów bez SVR i z DC/HCC, N₂ – liczba pacjentów bez SVR, p₁ – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC/HCC u pacjentów z SVR, p₂ – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC/HCC u pacjentów bez SVR, RR – ryzyko względne

Tabela 99.
Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR – analiza wrażliwości

	Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością bez SVR przyjęte w modelu	RR	Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR
F4→DC	0,0496	0,27	0,013
F4→HCC	0,034	0,28	0,010

14.3. Koszt rybawiryny

Obecnie w Polsce refundowane są dwa preparaty rybawiryny – Copegus i Rebetol. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [132, 133], preparat Copegus stosowany jest w terapii z peginterferonem alfa-2a, natomiast preparat Rebetol – w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b.

W celu weryfikacji w jakim stopniu ceny urzędowe odbiegają od realnych cen preparatów rybawiryny, przeanalizowano dane o kosztach refundacji rybawiryny (preparatu Rebetol, Copegus) za okres od stycznia do listopada 2014 roku na podstawie komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia [14].

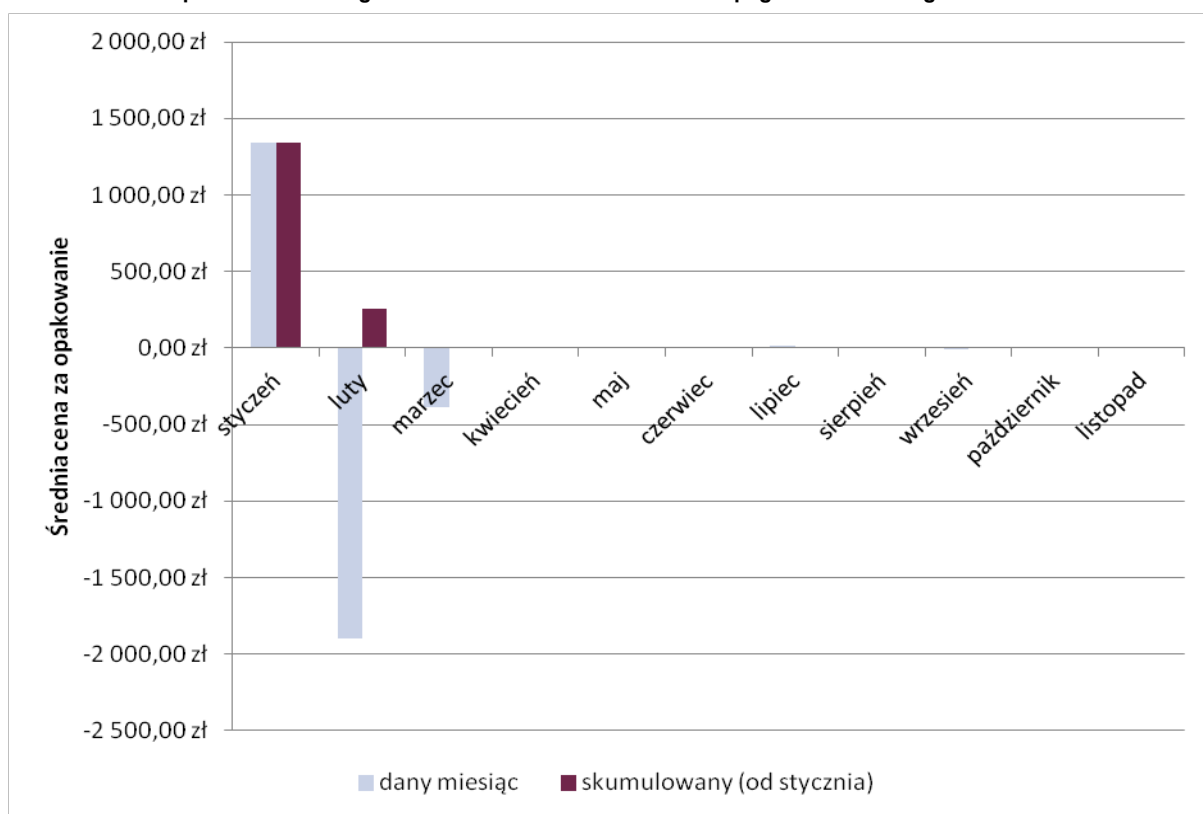
W rozważanym okresie NFZ raportuje refundację 445 opakowań preparatu Rebetol 140 x 200 mg oraz 817 opakowań preparatu Copegus 168 x 200 mg (Tabela 100). Średni koszt refundacji opakowania dla preparatu Rebetol wyniósł 2,53 zł, a dla preparatu Copegus – 2,45 zł. Urzędowe ceny tych preparatów wynoszą odpowiednio 1 656 zł oraz 1 987 zł, a więc są 600–800-krotnie wyższe, niż wynika to z komunikatów NFZ. Średnie ceny za opakowanie preparatów Copegu i Rebetol w miesiącach styczeń–listopad 2014 zgodne z poszczególnymi komunikatami Narodowego Funduszu Zdrowia zobrazowano na wykresach poniżej (Wykres 27, Wykres 28).

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami, przyjmowanie urzędowej ceny rybawiryny powoduje znaczne przeszacowanie kosztów terapii.

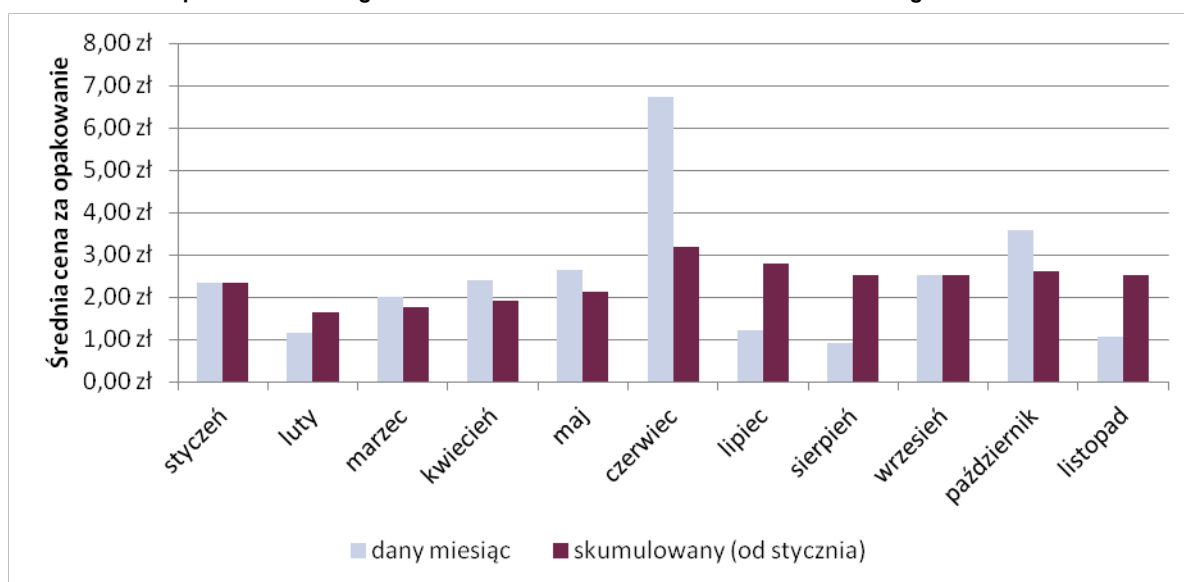
Tabela 100.
Porównanie ceny urzędowej rybawiryny ze średnią ceną według sprawozdania NFZ

Cena	Rebetol 140 x 200 mg Dane za 11 miesięcy (I-XI 2014)	Copegus 168 x 200 mg Dane za 11 miesięcy (I-XI 2014)
Średnia cena za opakowanie według sprawozdania NFZ	2,53 zł	2,45 zł
Liczba opakowań według sprawozdania NFZ	444,52	817,17
Cena urzędowa	1 656,12 zł	1 987,67 zł

Wykres 27.
Średnia cena za opakowanie według komunikatów NFZ za 2014 rok – Copegus 168 x 200 mg



Wykres 28.
Średnia cena za opakowanie według komunikatów NFZ za 2014 rok – Rebetol 140 x 200 mg



14.4. Strategie wyszukiwania

14.4.1. Badania w języku polskim

W celu zidentyfikowania badań w języku polskim dotyczących polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW C, polskich danych kosztowych oraz danych specyficznych dla warunków polskich, dokonano przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej [16]. Strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 101).

Tabela 101.
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus zapalenia wątroby C	254
Data przeszukania: 5 stycznia 2015		

14.4.2. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania daklataswiru z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed [59],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [134],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [135],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [136],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [17],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [137],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [138],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [75],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [139].

Przeszukanie zostało przeprowadzone w dniu 13 stycznia 2015. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające ocenianą interwencję. Ze względu na niewielką liczbę wyników dotyczących daklataswiru, dodatkowo przeszukano bazy agencji HTA (AOTMiT, NICE, PBAC, SMC i CADTH) pod kątem analiz ekonomicznych oceniających telaprewir, boceprewir lub peginterferon α . Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 102, Tabela 103).

Tabela 102.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

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 "Markow 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"	896 982
#2	"hepatitis c" OR "Hepatitis C Virus Infection" OR "HCV Infection" OR "Hepatitis C Infection" OR "chronic HCV" OR (chronic AND HCV)	68 923
#3	daclatasvir	167
#4	#1 AND #2 AND #3	4
Data przeszukania: 13 stycznia 2015		

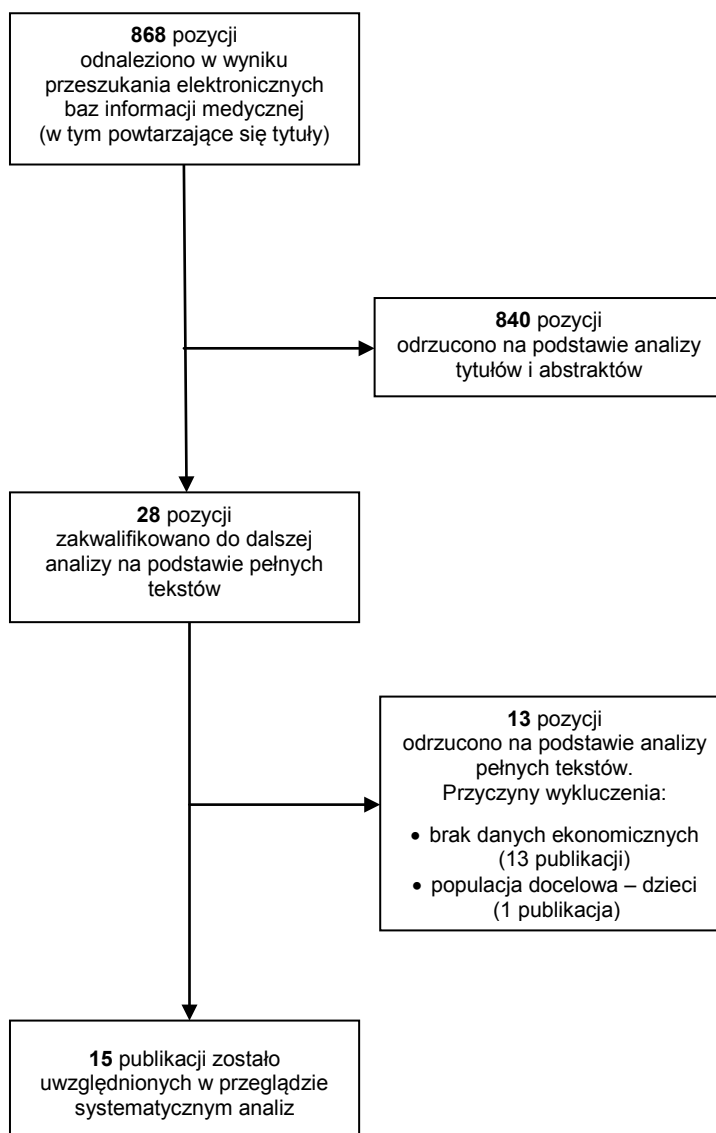
Tabela 103.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR ^d	PBAC	DARE ^e	CEAR	SMC	CADTH	AOTMiT ^c	NICE
1	daclatasvir	0	1	2	0	2	1	0	3
2	telaprevir	nd	57	nd	nd	6	14	5	20
3	boceprevir	nd	64	nd	nd	6	14	4	20
4	peginterferon alfa	nd	513	nd	nd	75	5	4	48
Data przeszukania		13 stycznia 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 AOTMiT szukano wyrażen daklataswir i daclatasvir, telaprewir i telaprevir oraz boceprewir 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)

Zaimplementowana strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE zwróciła 4 wyniki. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 864 wyniki. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 868 rekordów. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 28 prac. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 15 prac.

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



14.4.3. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C dokonano przeszukania bazy danych PubMed [59] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [75]). Przeszukania dokonano 9 stycznia 2015 r.

W pierwszej kolejności szukano przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C. Strategię zastosowaną w bazie PubMed przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 104).

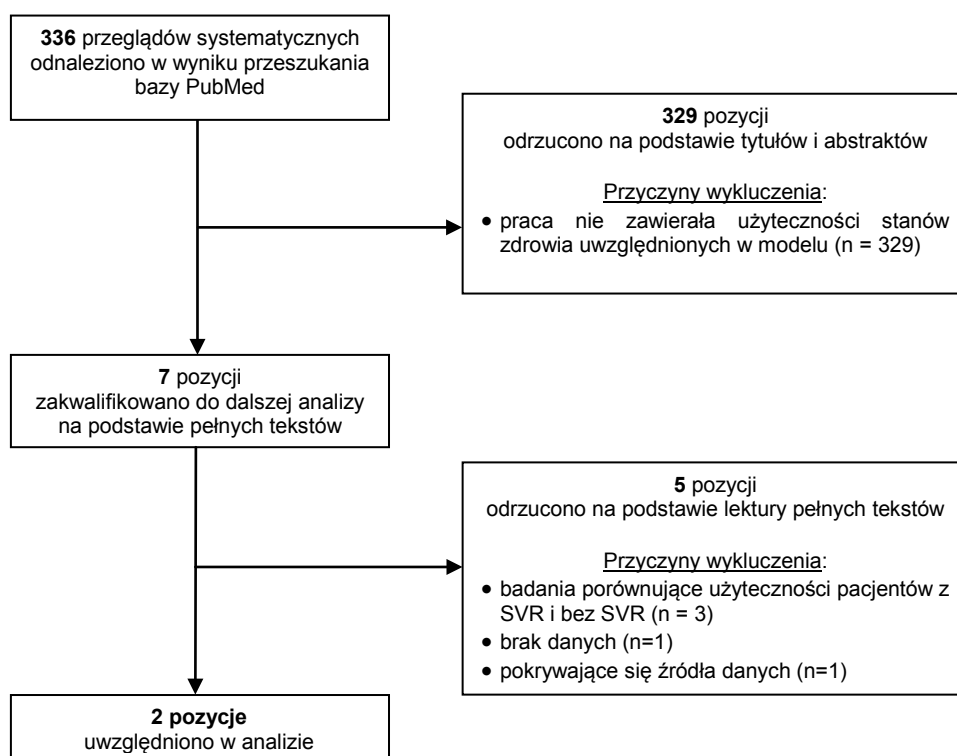
Tabela 104.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	HCV OR (hepatitis AND C AND virus) OR (hepatitis AND C)	83 198
#2	"quality of life" OR qol OR utility OR preference* OR utilities	428 073
#3	#1 AND #2 AND review Limits: English, Polish	336

Data przeszukania: 9 stycznia 2015

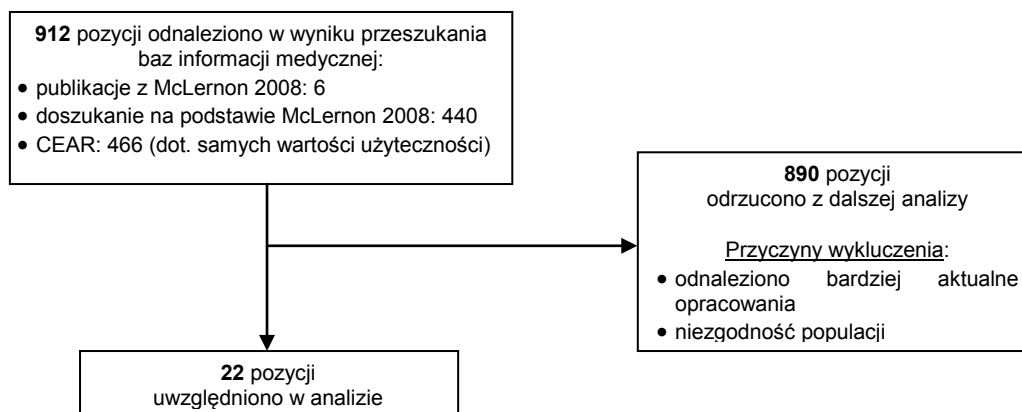
Po przeszukaniu bazy i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 336 abstraktów do analizy pełnotekstowej wybrano 7 publikacji, z których w analizie ostatecznie uwzględniono 2 (Thein 2005 [60], McLernon 2008 [61]). 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)



Następnie dokonano przeszukania opracowań pierwotnych w bazie CEAR oraz na podstawie odnalezionego przeglądu McLernon 2008 w bazie PubMed. Ostatecznie wyłoniono 22 badania pierwotnych opisujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)



14.4.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 105). Wymagano, aby publikowane dane pochodziły z rejestrów pacjentów z HCC.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 56 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 6 publikacji, które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 105.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed

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		

14.4.5. Progresa choroby u pacjentów z marskością

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 106). 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 [35], Ng 2011 [34], Konerman 2014 [33]), które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 106.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed

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[Title/Abstract])	3 431 306
#4	review AND systematic	183 575
#5	#15 and #16 and #17 and #18	214
Data przeszukania: 04 lutego 2015		

14.4.6. Progresja choroby u pacjentów z DC

W celu zidentyfikowania danych dotyczących progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC), dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed [59]. Wykorzystaną strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 107).

W wyniku zaimplementowanej strategii odnaleziono 579 publikacji. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej 25 publikacji.

Tabela 107.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed

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 Field : Title/Abstract	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: 04 lutego 2015		

14.5. Parametry uwzględnione w analizie


Tabela 108.
Zestawienie tabelaryczne parametrów przyjętych w modelu

Parametr	Średnia	Źródło	
Średni wiek pacjentów wcześniej nieleczonych	46,4	Kaczor 2012	
Średni wiek pacjentów wcześniej leczonych	50,6	Kaczor 2012	
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów wcześniej nieleczonych	52,7%	Kaczor 2012	
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	59,9%	Kaczor 2012	
Masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C	76 kg	Kaczor 2012	
Rozkład włóknienia wątroby wśród pacjentów wcześniej nieleczonych	F0	0,00%	
	F1	0,00%	
	F2	51,52%	Kaczor 2012
	F3	27,27%	
	F4	21,21%	
Rozkład włóknienia wątroby wśród pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	F0	0,00%	
	F1	0,00%	
	F2	45,59%	Kaczor 2012
	F3	32,35%	
	F4	22,06%	

Parametr	Średnia	Źródło
	DCV + █	█
Odsetek pacjentów z SVR - Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48	49%
	TPR	78%
	BPR	65%
	DCV + █	█
Odsetek pacjentów z SVR - Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	69%
	BPR	65%
	DCV + █	█
Odsetek pacjentów z SVR - Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	Terapia objawowa	0%
	DCV + █	█
Odsetek pacjentów przerywających terapię - Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR48	8%
	TPR	15%
	BPR	13%
	DCV + █	█
Odsetek pacjentów przerywających terapię - Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR	11%
	BPR	8%
	DCV + █	█

Parametr	Średnia						Źródło
Odsetek pacjentów przerywających terapię - Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV + █████	█████					████████████████████
	Terapia objawowa	0%					Założenie
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Anemia	Wysypka	Biegunka	Nudności	Świąd		
Pacjenci uprzednio nieleczeni	DCV+ █████	█████	█████	█████	█████	█████	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	PR48	27%	26%	20%	30%	26%	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	TPR	48%	37%	28%	38%	44%	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	BPR	50%	25%	23%	46%	24%	Badania włączone do Analizy Klinicznej
Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	DCV █████	█████	█████	█████	█████	█████	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	TPR	34%	34%	25%	31%	47%	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	BPR	43%	17%	23%	44%	19%	Badania włączone do Analizy Klinicznej
Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	DCV+ █████	█████	█████	█████	█████	█████	Badania włączone do Analizy Klinicznej
	Terapia objawowa	0%	0%	0%	0%	0%	Założenie

Parametr	Srednia	Źródło
F2 → F3	0,120	Thein 2008
F3 → F4 (marskość)	0,116	Thein 2008
F4-SVR → DC	0,000	Założenie
F4-SVR → HCC	0,000	Założenie
F4 → DC	0,050	Samonakis 2014, Huang 2015, badania włączone do przeglądu Alazawi 2010
F4 → HCC	0,034	Alazawi 2010
DC → HCC	0,068	Planas 2004
DC → LT	0,047	Poltransplant, Flisiak 2015
HCC → LT	0,010	Poltransplant, Flisiak 2015
DC → zgon	0,121	Planas 2004, Samonakis 2014, Huang 2015
HCC → zgon	0,421	EI-Serag 2011
LT → zgon	1. rok: 0,180 kolejne lata: 0,042	Europejski Rejestr Przeszczepów Wątroby (ELTR)
Śmiertelność ogólna	Wartości zgodne z tablicami trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok	
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia - Pacjenci uprzednio nieleczeni	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	50% ADVANCE, charakterystyka początkowa populacji (Kaczor 2012)
	TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	50%
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia - Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	TPR12 + PR12, razem 24 tygodnie	32% REALIZE, charakterystyka początkowa populacji (Kaczor 2012)
	TPR12 + PR36, razem 48 tygodnie	68%

Parametr	Średnia	Źródło	
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia - Pacjenci uprzednio nieleczeni	PR4 + BPR24, razem 28 tygodni	38%	
	PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	48%	SPRINT-2, charakterystyka początkowa populacji (Kaczor 2012)
	PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	14%	
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia - Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	PR 4 + BPR32 + PR12, razem 48 tygodni	55%	
	PR4 + BPR44, razem 48 tygodni	45%	
Spadek użyteczności związany z terapią DCV	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,00204	
	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	0,00204	
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,00828	
Spadek użyteczności związany z terapią TPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1020	NICE STA dla telaprewiru 2011
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,1540	
Spadek użyteczności związany z terapią BPR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,0671	NICE TA253 2012
	Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	0,0671	
Spadek użyteczności związany z terapią PR	Pacjenci wcześniej nieleczeni	0,1090	NICE STA dla telaprewiru 2011

	Parametr	Średnia	Źródło
Użyteczności stanów zdrowia	Włóknienie wątroby w stadium F2 – brak SVR	0,66	Wright 2006
	Włóknienie wątroby w stadium F3 – brak SVR	0,66	Wright 2006
	Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – brak SVR	0,55	Wright 2006
	Niewyrównana marskość wątroby (DC),	0,45	Wright 2006
	Rak wątrobowokomórkowy (HCC),	0,45	Wright 2006
	Przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok	0,45	Wright 2006
	Przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata	0,67	Wright 2006
	Włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR	0,72	Wright 2006
	Włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR	0,72	Wright 2006
	Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR	0,60	Wright 2006
Koszt tygodniowej terapii	Daklataswir		
	Peginterferon alfa-2b	711,02 zł	Dane od Zamawiającego, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 na dzień 1 marca 2015 roku
	Boceprewir	3 526,32 zł	
	Telaprevirum	10 330,74 zł	
	Ribavirinum	uwzględnione w kosztach interferonów	

Parametr	Średnia		Źródło
	NFZ	NFZ + pacjent	
Koszt leczenia działań niepożądanych			
Wysypka	36,86 zł	39,29 zł	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20. lutego 2015, Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Świąd	36,86 zł	39,29 zł	
Anemia	620,88 zł	620,88 zł	
Biegunka	38,78 zł	42,57 zł	
Nudności	44,51 zł	48,58 zł	
Koszty stanów zdrowia			
Włóknienie wątroby w stadium F2 - SVR	468 zł	816 zł	Kaczor 2012
Włóknienie wątroby w stadium F2 - Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł	Kaczor 2012
Włóknienie wątroby w stadium F3 - SVR	468 zł	816 zł	Kaczor 2012
Włóknienie wątroby w stadium F3 - Brak SVR	2 290 zł	3 159 zł	Kaczor 2012
Wyrównana marskość wątroby (F4) - SVR	1 666 zł	2 058 zł	Kaczor 2012
Wyrównana marskość wątroby (F4) - Brak SVR	3 294 zł	5 095 zł	Kaczor 2012
Niewyrównana marskość wątroby	10 989 zł	15 157 zł	Kaczor 2012
Rak wątrobowokomórkowy	38 249 zł	39 707 zł	Kaczor 2012
Przeszczep wątroby	208 533 zł	208 533 zł	Kaczor 2012
Po przeszczepie wątroby - Pierwszy rok	28 918 zł	31 240 zł	Kaczor 2012
Po przeszczepie wątroby - Kolejne lata	19 336 zł	20 373 zł	Kaczor 2012





Parametr	Średnia	Źródło
Koszt monitorowania terapii (4 tygodnie)	276 zł	Przyjęto koszt monitorowania taki jak dla PegIFN α zgodny z Zarządzeniem Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

14.6. Parametry PSA

Tabela 109.
Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
Charakterystyka początkowa populacji					
Age (years) – Naive/IFN-ineligible	46,4	13	Normalny	Średni wiek pacjentów wcześniej nieleczonych	
Age (years) – Experienced	50,6	9,8	Normalny	Średni wiek pacjentów wcześniej leczonych	
Proportion male (%) – Naive/IFN-ineligible	52,7%	2,1%	Beta	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów wcześniej nieleczonych	
Proportion male (%) – Experienced	59,9%	3,3%	Beta	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną	
Initial disease severity (%) – Naive/IFN-ineligible	F0	0,00%	0,00%	Beta	Rozkład włóknienia wątroby wśród pacjentów wcześniej nieleczonych
	F1	0,00%	0,00%	Beta	
	F2	51,52%	2,80%	Beta	
	F3	27,27%	2,49%	Beta	
	F4	21,21%	2,29%	Beta	
Initial disease severity (%) – Experienced	F0	0,00%	0,00%	Beta	Rozkład włóknienia wątroby wśród pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	F1	0,00%	0,00%	Beta	

Parametr		Średnia	SE	Rozkład	Opis
Experienced	F2	45,59%	4,20%	Beta	
	F3	32,35%	3,94%	Beta	
	F4	22,06%	3,49%	Beta	
Efektywność terapii					
Efficacy F0 Efficacy F1 Efficacy F2 Efficacy F3 Efficacy F4	DCV - Naive		1,71%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
	DCV - Experienced		2,15%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	DCV - IFN-ineligible/intolerant		1,92%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
	TPR - Naive	78%	1,72%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
	TPR - Experienced	69%	2,48%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	BPR - Naive	65%	3,65%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
	BPR - Experienced	65%	5,50%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	PR48 - Naive	49%	1,69%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0%	0,00%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	
Bezpieczeństwo terapii					
Disc week 4	DCV - Naive		1,05%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
	DCV - Experienced		0,70%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
DCV - IFN-ineligible/intolerant		0,87%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
TPR - Naive	15%	1,02%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	11%	1,22%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	13%	1,54%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	8%	2,13%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
PR48 - Naive	8%	0,69%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
DCV - Naive		0,44%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
DCV - Experienced		0,65%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
DCV - IFN-ineligible/intolerant		1,11%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
Incidence AE1				
TPR - Naive	48%	1,43%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	34%	1,86%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	50%	2,30%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	43%	3,89%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
PR48 - Naive	27%	1,19%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
DCV - Naive	■	1,17%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
DCV - Experienced	■	1,42%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
DCV - IFN-ineligible/intolerant	■	1,32%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
TPR - Naive	37%	1,38%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	34%	1,85%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	25%	2,27%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	17%	2,93%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
PR48 - Naive	26%	1,22%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
DCV - Naive	■	2,25%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
DCV - Experienced	■	1,98%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
DCV - IFN-ineligible/intolerant	■	1,88%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
TPR - Naive	28%	2,03%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	25%	2,65%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	23%	1,93%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	23%	3,30%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
PR48 - Naive	20%	1,10%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
DCV - Naive	█	1,81%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
DCV - Experienced	█	1,92%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
DCV - IFN-ineligible/intolerant	█	2,11%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
Incidence AE4				
TPR - Naive	38%	1,39%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	31%	1,82%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	46%	2,30%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	44%	3,90%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
PR48 - Naive	30%	1,27%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu	
Incidence AE5	DCV - Naive	■	1,35%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
	DCV - Experienced	■	1,68%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	DCV - IFN-ineligible/intolerant	■	1,73%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
	TPR - Naive	44%	1,42%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
	TPR - Experienced	47%	1,96%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	BPR - Naive	24%	2,21%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
	BPR - Experienced	19%	3,05%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	PR48 - Naive	26%	1,13%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
	No treatment	0%	0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
Spadek użyteczności związany z terapią					
Utility	DCV - Naive	0,00204	0,0002	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu DCV, pacjenci wcześniej nieleczeni
	DCV - Experienced	0,00828	0,0008	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu DCV, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
	DCV - IFN-ineligible/intolerant	0,00204	0,0002	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu DCV, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
TPR - Naive	0,1020	0,0102	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu TPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
TPR - Experienced	0,1540	0,0128	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu TPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
BPR - Naive	0,0671	0,0062	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu BPR, pacjenci wcześniej nieleczeni
BPR - Experienced	0,0671	0,0062	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu BPR, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną
PR48 - Naive	0,1090	0,0102	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu PR48, pacjenci wcześniej nieleczeni
No treatment	0	0	Beta	Spadek użytecznością związany z terapią w ramieniu terapii objawowej, pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub u których wystąpiła nietolerancja interferonu
Prawdopodobieństwa przejść (roczne)				
F2 to F3	0,120	0,006	Beta	Włóknienie wątroby w stadium F2 → Włóknienie wątroby w stadium F3
F3 to F4	0,116	0,006	Beta	Włóknienie wątroby w stadium F3 → Włóknienie wątroby w stadium F4
F4 to DC	0,050	0,006	Beta	wyrównana marskość (F4) → niewyrównana marskość (DC)
F4 to HCC	0,034	0,004	Beta	wyrównana marskość (F4) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)
DC to HCC	0,068	0,018	Beta	niewyrównana marskość (DC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)
DC to LTx	0,0466	0,005	Beta	niewyrównana marskość (DC) → przeszczep wątroby (LT)
DC to Death (yr 1)	0,1212	0,015	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (pierwszy rok)
DC to Death (yr 2+)	0,1212	0,015	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (kolejne lata)
HCC to LTx	0,0104	0,004	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → przeszczep wątroby (LT)
HCC to Death (yr 1)	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (pierwszy rok)
HCC to Death (yr 2+)	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (kolejne lata)
LTx (Yr 1) to Death	0,180	0,003	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (pierwszy rok)
LTx (Yr 2+) to Death	0,042	0,001	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (kolejne lata)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
Użyteczności stanów zdrowia				
SVR - F2	0,72	0,048	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F2
SVR - F3	0,72	0,048	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F3
SVR - F4	0,60	0,054	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F4
Chronic Hepatitis C (F2 State)	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F2 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F3 State)	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F3 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F4 State)	0,55	0,054	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F4 – bez SVR”
Decompensated Cirrhosis	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „niewyrównana marskość wątroby”
Hepatocellular Carcinoma	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „rak wątrobowokomórkowy”
Liver Transplantation (initial year)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w pierwszym roku
Liver Transplantation (subsequent years)	0,67	0,066	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w kolejnych latach

14.7. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 110.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 1002/14 [140]	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną lub pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów;</p> <p>Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4 lub z wyrównaną marskością; Genotyp 1, 3 lub 4</p>	<p>W zależności od genotypu: DS±R vs brak leczenia DS±R vs PR DS±R vs TPR DS±R vs BPR</p>	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	<p><u>Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4</u></p> <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 3 206 £/QALY DS±R vs PR: ICER 7 982 £/QALY DS±R vs TPR: ICER 8 157 £/QALY DS±R vs BPR: ICER 3 021 £/QALY Genotyp 3: DS±R vs brak leczenia: ICER 11 942 £/QALY DS±R vs PR: ICER 29 589 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 2 719 £/QALY DS±R vs PR: ICER 8 102 £/QALY DPR vs brak leczenia: ICER 3 101 £/QALY DPR vs PR: ICER 11 940 £/QALY</p> <p>Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 3 206 £/QALY Genotyp 3: DS±R vs brak leczenia: ICER 11 961 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 2 729 £/QALY DS±R vs PR: ICER 2 714 £/QALY DPR vs brak leczenia: ICER 3 101 £/QALY DPR vs PR: ICER 3 175 £/QALY</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 3 206 £/QALY Genotyp 3: DS±R vs brak leczenia: ICER 11 961 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 2 729 £/QALY</p>	–
	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni lub pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną;</p> <p>Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4 lub z wyrównaną marskością; Genotyp 4</p>	<p>DPR vs PR DPR vs brak leczenia</p>					

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p><u>Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby</u></p> <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 042 £/QALY DS±R vs PR: ICER 19 377 £/QALY DS±R vs TPR: ICER 25 856 £/QALY DS±R vs BPR: ICER 20 132 £/QALY Genotyp 3: DS±R vs brak leczenia: ICER 9 766 £/QALY DS±R vs PR: ICER 24 819 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 069 £/QALY DS±R vs PR: ICER 13 925 £/QALY DPR vs brak leczenia: ICER 2 544 £/QALY DPR vs PR: ICER 4 594 £/QALY</p> <p>Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 042 £/QALY Genotyp 3: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 207 £/QALY DS±R vs PR: ICER 27 892 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 069 £/QALY DS±R vs PR: ICER 11 639 £/QALY DPR vs brak leczenia: ICER 2 544 £/QALY DPR vs PR: ICER 2 709 £/QALY</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów Genotyp 1: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 042 £/QALY Genotyp 4: DS±R vs brak leczenia: ICER 10 069 £/QALY</p>	
SMC 742/11 [127]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1	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 £	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 743/11 [125]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	T12PR48 vs PR48	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni z cyklem rocznym	Szkocja, płatnik publiczny	Koszty inkrementalne: 11 478 £ Zyskane QALY: 0,81 ICER: 14 230 £	–
SMC 722/11 [124]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	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 [123]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem 1	BPR vs PR	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	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 [129]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2aR vs SC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	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 £	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 488/08 [141]	Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	P2bR vs SOC	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	<p>Wszyscy pacjenci ICER : 11 389 £</p> <p>Pacjenci z genotypem 1 ICER : 17 676 £</p> <p>Pacjenci z genotypem 2–4 ICER : 4 205 £</p> <p>Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER : 17 358 £</p>	–
NICE TA252 2012 [126]	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	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni Koszty inkrementalne: 11 430 £ Zyskane QALY: 0,84 ICER: 13 553 £</p> <p>Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii Koszty inkrementalne: 10 195 £ Zyskane QALY: 1,17 ICER: 8 688 £</p>	3,5%
NICE TA253 2012 [94]	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	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni:</p> <p>Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 10 570 £ Zyskane QALY: 0,91 ICER: 11 601 £</p> <p>Pacjenci F0–F3 ICER: 10 565 £</p> <p>Pacjenci z odpowiedzią na leczenie ICER: 8 880 £</p> <p>Pacjenci F4 ICER: 246 958 £</p> <p>Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:</p> <p>Wszyscy pacjenci Koszty inkrementalne: 5 478 £ Zyskane QALY: 2,00 ICER: 2 909 £</p>	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Pacjenci F0–F3 ICER: 3 327 £</p> <p>Pacjenci bez odpowiedzi na poprzednie leczenie ICER: 4 817 £</p> <p>Pacjenci F4 ICER: 817 £</p>	
NICE TA200 2010 [128]	Genotypy 1–4	P2aR48 vs PR24 P2aR vs BSC P2bR48 vs P2bR24 P2bR vs BSC	analiza kosztów użyteczności	–	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>MODEL PRODUCENTA LEKU</p> <p>P2aR48 vs P2aR24 Genotyp 1 i 4: ICER: 15 472 £ Genotyp 2 i 3: ICER: 2 719 £</p> <p>Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną:</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby P2aR vs BSC ICER: dominacja P2aR</p> <p>Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 3 334 £ Genotyp 2–4 ICER: 809 £</p> <p>MODEL NICE</p> <p>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</p>	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Pacjenci bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie P2aR vs BSC Genotyp 1 ICER: 52 587 £ Genotyp 2–4 ICER: 10 926 £</p> <p>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 [142]	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:</p> <p>P2aR vs BSC ICER: 6 900 £ P2bR vs BSC ICER: 4 700 £</p> <p>Pacjenci z genotypem innym niż 1:</p> <p>P2aR vs BSC ICER: 10 300 £ P2bR vs BSC ICER: 8 300 £</p> <p>Wszystkie genotypy:</p> <p>P2a vs BSC ICER: 3 000 £ P2b vs BSC ICER: 2 300 £</p>	efekty zdrowotne – 1,5% koszty – 6%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA75 2004 [143]	Wszystkie genotypy	PR48 vs IR48 PR24 vs PR48 P48 vs I48	analiza kosztów użyteczności	30 lat	Wielka Brytania, płatnik publiczny	<p>Genotyp 1</p> <p>PR48 vs IR48 ICER: 4 000 £ – 11 000 £</p> <p>PR48 vs PR24 ICER: 15 000 £ – 19 000 £</p> <p>P48 vs I48 ICER: 19 000 £</p> <p>Genotyp inny niż 1</p> <p>PR48 vs PR24 ICER: 69 000 £ – różnica QALY ujemna</p> <p>Genotyp 2–3</p> <p>PR48 vs IR48 ICER: 7 000 £ – 38 000 £</p> <p>P48 vs I48 ICER: 7 000 £</p> <p>Genotyp 4–6</p> <p>PR48 vs IR48 ICER: 9 000 £</p> <p>P48 vs I48 ICER: 2 000 £</p>	–

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia 090/2012 (AOTMiT) [28]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i włóknieniem \geq F2, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem \geq F2	PR4/PRB24 + PR20 vs PR 48 PR4/PRB44 vs PR 48 PR4/PRB32 + PR12 vs PR 48	analiza kosztów- użyteczności, model Markowa	dożywotni z rocznym cyklem	Polska, płatnik publiczny	<p>Populacja TN</p> <p>PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 12,81 vs 11,53 Zysk QALY: 1,28 LY: 18,24 vs 17,46 Zysk LY: 0,78 ICUR: 44 752 zł ICER: 73 725 zł</p> <p>PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,87 vs 11,53 Zysk QALY: 1,34 LY: 18,29 vs 17,46 Zysk LY: 0,82 ICUR: 81 736 zł ICER: 133 201 zł</p> <p>Populacja TE</p> <p>PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 12,42 vs 10,60 Zysk QALY: 1,82 LY: 18,00 vs 16,86 Zysk LY: 1,14 ICUR: 39 461 zł ICER: 62 996 zł</p> <p>PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,78 vs 10,60 Zysk QALY: 2,18 LY: 18,23 vs 16,86 Zysk LY: 1,37 ICUR: 49 386 zł ICER: 78 714 zł</p> <p>Populacja TN z genotypem RS 12979860 IL 28 T/T i włóknieniem \geqF2</p> <p>PR4/BOC24 + PR20 vs PR 48 QALY: 11,71 vs 10,15 Zysk QALY: 1,56 LY: 17,41 vs 16,39 Zysk LY: 1,02</p>	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						ICUR: 34 680 zł ICER: 52 946 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 11,93 vs 10,15 Zysk QALY: 1,78 LY: 17,56 vs 16,39 Zysk LY: 1,17 ICUR: 58 916 zł ICER: 89 431 zł Populacja TE z włóknieniem ≥F2 PR4/BOC32 + PR12 vs PR 48 QALY: 11,91 vs 9,79 Zysk QALY: 2,12 LY: 17,54 vs 16,11 Zysk LY: 1,43 ICUR: 32 018 zł ICER: 47 453 zł PR4/BOC44 vs PR 48 QALY: 12,34 vs 9,79 Zysk QALY: 2,55 LY: 17,83 vs 16,11 Zysk LY: 1,72 ICUR: 40 445 zł ICER: 59 898 zł	

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia 089/2012 (AOTMiT) [27, 144]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	TPR vs PR	analiza kosztów- użyteczności, model Markowa	dożywotni z rocznym cyklem	Polska, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	Brak udostępnionych danych	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%
Analiza ekonomiczna do zlecenia 254/2014 (AOTMiT) [29]	Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 C/T i włóknieniem w stopniu ≥2, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem w stopniu 0 lub 1	BPR vs PR	analiza kosztów- użyteczności, model Markowa	horyzont czasowy: dożywotni okres leczenia przeciwwirusowego – cykl tygodniowy; po zakończeniu terapii przeciwwirusowej – cykl roczny	Polska, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	Pacjenci wcześniej nieleczeni z genotypem RS 12979860 IL 28 C/T i włóknieniem w stopniu ≥2 BPR vs PR QALY: 10,49 vs 8,16 Zysk QALY: 2,33 ICUR: 14 965 zł Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z włóknieniem w stopniu 0 lub 1 BPR vs PR QALY: 13,05 vs 11,80 Zysk QALY: 1,25 ICUR: 52 873 zł	efekty zdrowotne – 3,5% koszty – 5%

a) D – daklataswir, 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)