

Olysisio[®] (symeprewir)

w skojarzeniu z sofosbuwirem

w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 9 lipca 2015 r.

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	7
Streszczenie	9
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	13
1. Analiza ekonomiczna	15
1.1 Cel analizy.....	16
1.2 Problem decyzyjny	16
1.2.1 Populacja	16
1.2.2 Interwencja i komparatory	17
1.2.3 Wyniki zdrowotne	17
1.2.4 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio®	18
1.3 Metodyka analizy	18
1.3.1 Strategia analityczna	18
1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	19
1.3.3 Perspektywa analizy	20
1.3.4 Horyzont czasowy.....	20
1.3.5 Dyskontowanie	20
1.3.6 Próg opłacalności.....	21
1.4 Charakterystyka modelu farmakoeconomicznego.....	21
1.4.1 Struktura modelu ekonomicznego symeprewiru	21
1.4.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego.....	22
1.4.1.2 Faza naturalnej progresji choroby.....	24
1.4.1.3 Struktura modelu - zestawienie	28
1.4.2 Walidacja modelu.....	30
1.5 Założenia i parametry modelu.....	31
1.5.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu	32
1.5.1.1 Przegląd systematyczny badań klinicznych	32
1.5.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	32
1.5.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT.....	33
1.5.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.....	33
1.5.1.5 Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce	34

1.5.2	Oszacowania parametrów wejściowych modelu	34
1.5.2.1	Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty	34
1.5.2.2	Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna).....	35
1.5.2.3	Samoistna eliminacja wirusa HCV RNA	37
1.5.2.4	Czas trwania leczenia przeciwwirusowego	39
1.5.2.5	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	40
1.5.2.6	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)	40
1.5.2.7	Umieralność z dowolnej przyczyny	57
1.5.2.8	Użyteczności stanów zdrowia.....	59
1.5.2.8.1	Przegląd systematyczny	60
1.5.2.8.2	Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby	73
1.5.2.8.3	Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego.....	75
1.5.2.9	Parametry kosztowe.....	76
1.5.2.9.1	Koszty leków przeciwwirusowych	77
1.5.2.9.1.1	Ceny jednostkowe leków	77
1.5.2.9.1.2	Dawkowanie i koszt tygodniowy leków	78
1.5.2.9.1.3	Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej.....	80
1.5.2.9.2	Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie	81
1.5.2.9.3	Koszty działań niepożądanych.....	82
1.5.2.9.4	Koszty stanów zdrowotnych.....	83
1.5.3	Podsumowanie założeń modelu.....	84
1.5.4	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	86
1.5.5	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	90
1.6	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	94
1.6.1	Cel.....	94
1.6.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	94
1.6.3	Źródła danych wtórnych.....	94
1.6.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	95
1.6.5	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	96
1.7	Wyniki analizy podstawowej	98
1.7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	98
1.7.1.1	Chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)	99

1.7.1.2	Chorzy wcześniej leczenia przeciwwirusowo (<i>experienced</i>).....	102
1.7.2	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (<i>naïve</i>) 106	
1.7.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	106
1.7.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	106
1.7.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	106
1.7.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	107
1.7.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	107
1.7.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	107
1.7.3	Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy wcześniej leczenia przeciwwirusowo (<i>experienced</i>)	108
1.7.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	108
1.7.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	108
1.7.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	108
1.7.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	109
1.7.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	109
1.7.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	109
1.7.4	Analiza progowa	110
1.7.4.1	Wyniki analizy progowej: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo	110
1.7.4.2	Wyniki analizy progowej: chorzy wcześniej leczenia przeciwwirusowo	110
1.8	Analiza wrażliwości.....	112
1.8.1	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	112
1.8.2	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (<i>naïve</i>)... 116	
1.8.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	116
1.8.2.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	116
1.8.2.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	118
1.8.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	120

1.8.2.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	120
1.8.2.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	122
1.8.3	Wyniki analizy wrażliwości: chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (<i>experienced</i>)	124
1.8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	124
1.8.3.1.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	124
1.8.3.1.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	126
1.8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	128
1.8.3.2.1	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	128
1.8.3.2.2	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	130
1.9	Dyskusja	132
1.10	Ograniczenia analizy	137
1.11	Wnioski końcowe	138
2.	Piśmiennictwo	140
3.	Załączniki	149
3.1	Parametry modelu w analizie wrażliwości	150
3.1.1	Charakterystyka początkowa kohorty	150
3.1.2	Skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwo uzyskania SVR)	150
3.1.3	Koszty stanów zdrowotnych	150
3.1.4	Koszty działań niepożądanych	151
3.2	Spis tabel	152
3.3	Spis wykresów	155
3.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	155

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
AW	analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BOC	boceprewir
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DAA	leki bezpośrednio działające na wirusa (z ang. <i>direct acting antivirals</i>)
DCC	marskość niewyrównana (z ang. <i>decompensated cirrhosis</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFN	Interferon
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PegIFNα	interferon pegylowany alfa (peginterferon alfa)
PI	Inhibitory proteazy (z ang. <i>protease inhibitors</i>)
PICO	<i>P – population, I – intervention, C – comparison, O – outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PR	peginterferon alfa + rybawiryna
pWZW C	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>)

RBV	Rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RS	skalowanie (z ang. <i>rating scale</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Short Form Health Survey</i>)
SG	Metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMV	symeprewir
SOF	sofosbuwir
SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
TPV	telaprewir
TTO	handlowanie czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>)
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Niniejsza analiza stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2014 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2015 r. (MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA).

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (Olysio APD 2014), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem (bez ograniczenia ze względu na stopień włóknienia).

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w skojarze-

niu z sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi®), z lub bez rybawiryny, przez 12 tygodni (schemat SMV+SOF±RBV).

W chwili aktualizacji analizy (tj., zgodnie z pismem MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA, w okresie obowiązywania Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r.), nie była refundowana żadna terapia przeciwwirusowa bez interferonu. W związku z powyższym, ocenę opłacalności terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przeprowadzono w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo), przy użyciu techniki analizy kosztów-żyteczności (CUA).

Ze względu na brak znajomości cen (w szczególności cen efektywnych) leków wchodzących w skład opcjonalnych terapii bezinterferonowych (Viekirax / Sovaldi / Harvoni / Daklinza), nie przeprowadzono porównania wnioskowanej interwencji z ww. technologiami.

Główną miarę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (Olysio AK 2014). Prawdopodobieństwo trwałego wyleczenia dla ocenianej interwencji zaczerpnięto z otwartego, randomizowanego badania fazy 2a (COSMOS). Wyniki skuteczności uzyskane w horyzoncie badań RCT ekstrapolowano na horyzont dożywności poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Struktura modelu farmakoekonomicznego obejmowała dwie oddzielne fazy:

- Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)
- Faza naturalnej progresji choroby, zależna od efektu zdrowotnego (SVR) leczenia przeciwwirusowego, obejmująca okres po ocenie trwałej

odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa).

Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 36 tygodni (12 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok.

Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4): F0-F2 (łagodne WZW typu C), F3 (umiarkowane WZW typu C) i F4 (wyrównana marskość wątroby). W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństwa SVR), po zakończeniu fazy leczenia modelowanie przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne: SVR z łagodnego WZW C, SVR z umiarkowanego WZW C, SVR z marskości wątroby, łagodne WZW C (F0-F2), umiarkowane WZW C (F3), marskość wątroby (F4), niewyrównana marskość wątroby (DCC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), przeszczepienie wątroby (w podziale na 1 i kolejne lata po przeszczepieniu) i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C. Mając na uwadze możliwie konserwatywne porównanie skuteczności schematu SMV+SOF i komparatora, w ramach adaptacji modelu uwzględniono możliwość samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA w ramieniu braku aktywnego leczenia przeciwwirusowego, opierając się na wykonanym przeglądzie systematycznym (*Olysio AK 2014*).

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego). Analizę podstawową wykonano ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków przeciwwirusowych, koszty diagno-

styki i monitorowania leczenia w programie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka.

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek a 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi 9 110,00 zł (cena oficjalna do obliczenia ceny urzędowej).

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania symeprewiru w leczeniu pWZW typu C.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem 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” (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS

Populacja chorych uprzednio nieleczonych (naïve)

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja chorych uprzednio leczonych (experienced)

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS

Populacja chorych uprzednio nieleczonych (naïve)

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja chorych uprzednio leczonych (experienced)

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[Redacted text]

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

[Redacted text]

Wnioski

Zastosowanie terapii przeciwwirusowej w schemacie symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni (z lub bez rybawiryny) stanowi kosztowo-efektywną strategię leczenia u chorych z genotypem 1 lub 4 HCV, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować interferonu.

Należy podkreślić, że na podstawie wytycznych EASL, terapia SIM/SOF stanowi jedyną opcją reterapii dla chorych z genotypami 1 i 4 po niepowodzeniu leczenia SOF/LDV (Harvoni). Tym samym brak refundacji dla sofosbuwiru jako pojedynczej cząsteczki zamyka drogę refundowanego leczenia bezinterferonowego dla tych pacjentów.

Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z nieznannej przyszłej ceny sofosbuwiru w warunkach polskich, w tym ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, oraz stopnia zaawansowania postępowania refundacyjnego w zakresie produktu leczniczego Sovaldi® (sofosbuwir). Mając jednak na uwadze pilną potrzebę wdrożenia leczenia bezinterferonowego dla najbardziej potrzebującej grupy pacjentów, dla których w obecnej sytuacji nie ma żadnej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej, na potrzeby analizy przyjęto, iż zarówno symeprewir jak i sofosbuwir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.7
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.8
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.6
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.7.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.7.1
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały: 1.7.2, 1.7.3
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;	nie dotyczy
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;	Rozdział 1.7.4
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.4
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.5 szerzej: Rozdziały 1.3, 1.4
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w programie <i>Microsoft Office Excel</i>
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2	

pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały: 1.7.1, 1.7.2.1, 1.7.3.1, 1.7.4, 1.5.5
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały: 1.7.1, 1.7.2.2, 1.7.3.2, 1.7.4, 1.5.5
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;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
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.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.5.2.8.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.8.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.8.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdziały: 1.8.2, 0
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały: 1.3.3, 1.7, 1.8
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały: 1.3.3, 1.7, 1.8
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.6, Rozdział 1.5.2.8.1

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) w warunkach polskich, w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.

Niniejsza analiza stanowi zaktualizowaną wersję analizy pierwotnie złożonej do AOTM w 2014 roku. Konieczność aktualizacji analizy wynikała ze zmiany ostatecznie uzgodnionego projektu programu lekowego dla symeprewiru w stosunku do uwzględnionego w pierwotnym wniosku refundacyjnym, jak również niezgodności względem minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, wskazanych w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2015 r. (*MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA*).

1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Olysio APD 2014*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Olysio® ze środków publicznych. Przyjęte w modelu parametry skuteczności klinicznej oparto na badaniach włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (*Olysio AK 2014*).

1.2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Rozważana populacja jest zgodna z ostatecznie uzgodnionym projektem programu lekowego (*PPL Olysio 2015*).

1.2.2 Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi®), z lub bez rybawiryny, przez 12 tygodni (schemat SMV+SOF±RBV). Zalecana dawka produktu Olysio® to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę. Sofosbuwir podawany jest w dawce 400 mg (jedna tabletkę) raz na dobę. Dawka rybawiryny jest ustalana w zależności od masy ciała pacjenta i wynosi 1000 mg/dobę u świadczeniobiorców z masą ciała <75 kg lub 1200 mg/dobę u chorych z masą ciała ≥ 75 kg (*PPL Olysio 2015*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), podstawowym komparatorem dla rozważanej technologii powinna być istniejąca praktyka, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Obecnie standardowym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C wywołanym genotypem 1 i 4, mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV, jest terapia trójlekowa z zastosowaniem inhibitora proteazy (w G1/G4: symeprewir, w G1: telaprewir lub boceprewir) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Leki te finansowane są w Polsce w ramach programu lekowego opisanego w załączniku B.2. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 23/04/2015*).

Z uwagi na to, że we wszystkich obecnych standardowych postępowaniach podlegających refundacji w Polsce stosuje się interferony, a alternatywne schematy leczenia dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii peginterferonem (np. sofosbuwir + rybawiryna) nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych (zgodnie z pismem *MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA*, analizę zaktualizowano względem programu lekowego zgodnego z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r.), niemożliwe jest wyznaczenie aktywnego komparatora dla ocenianego schematu terapii (w rozumieniu terapii przeciwwirusowej). W związku z powyższym ocenę opłacalności terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przeprowadzono w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).

1.2.3 Wyniki zdrowotne

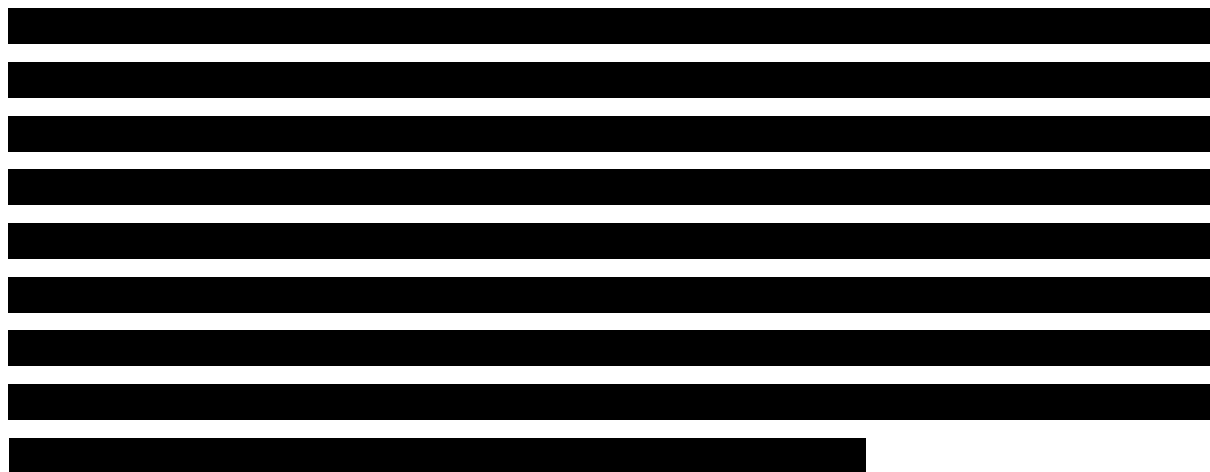
Główną miarę skuteczności klinicznej ocenianej interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (*Olysio AK 2014*).

Wyniki skuteczności krótkookresowej, uzyskane w horyzoncie badań RCT, ekstrapolowano na horyzont dożywotni poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową jednostkę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi *AOTM 2010* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).

1.2.4 Aktualny sposób finansowania porównywanych interwencji i wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Olysio®

Produkt leczniczy Olysio® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”, jednak wyłącznie w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z pegylowanym interferonem i rybawiryną (załącznik B.2. do *MZ 23/04/2015*). Produkt leczniczy zawierający sofosbuwir (Sovaldi®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Propozycja Wnioskodawcy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Olysio® o terapię bezinterferonową w ramach wnioskowanego programu lekowego (*PPL Olysio 2015*). Zakłada się, że w ramach wskazania do leczenia bez interferonu (schemat SMV+SOF±RBV) będzie jednocześnie refundowany sofosbuwir, w przypadku którego toczy się oddzielne postępowanie w zakresie złożonego wniosku refundacyjnego.

Produkty lecznicze zawierające rybawirynę (Copegus®; Rebetol®) są obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” (*MZ 23/04/2015*).



1.3 Metodyka analizy

1.3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wykonanego we współpracy Janssen i Pharmerit BV, udostępnionego przez Wnioskodawcę z przeznac-

zeniem do adaptacji do warunków polskich. W ramach adaptacji kluczowe parametry związane ze skutecznością, użytecznością stanów zdrowia, naturalną progresją choroby, kosztami i strukturą populacji oparto na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeglądach systematycznych literatury i badaniach własnych dotyczących zużycia zasobów, standardów leczenia przeciwwirusowego i epidemiologii HCV. Ponadto zmodyfikowano strukturę pierwotnego modelu w celu uwzględnienia możliwości samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu komparatora (braku aktywnego leczenia przeciwwirusowego).

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz 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 (MZ 02/04/2012).

1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Ocenę zasadności ekonomicznej finansowania schematu SMV+SOF±RBV przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast porównywanego komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla strategii A w porównaniu z komparatorem B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych wyrażonych QALY ($QALY_A$ i $QALY_B$), tj.:

$$ICUR_{A \text{ vs } B} = \frac{\Delta C_{A \text{ vs } B}}{\Delta QALY_{A \text{ vs } B}} = \frac{C_A - C_B}{QALY_A - QALY_B}$$

Analizę inkrementalną uzupełniono o zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych każdej z porównywanych technologii opcjonalnych.

Jako dodatkowe miary wyników zdrowotnych rozważano także:

- zyskane lata życia (ang. *life-years gained*, LYG);
- uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR);
- odsetek chorych, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił rak wątrobowokomórkowy (HCC);

- odsetek chorych, u których wykonano przeszczepienie wątroby;
- odsetek chorych, u których wystąpił zgon z powodu powikłań marskości.

Dodatkowe miary efektu zdrowotnego przedstawiono wyłącznie w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji, bez kalkulacji inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

1.3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

1.3.4 Horyzont czasowy

Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są odległe w czasie. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi strategiami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywotni, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).

Horyzont dożywotni oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do zgonu, maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo pośredni horyzont czasowy: 30 i 50 lat.

1.3.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTM 2010), a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.3.6 Próg opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ($3 \times 39\,859$ zł; *GUS 31/10/2014*).

1.4 Charakterystyka modelu farmakoekonomicznego

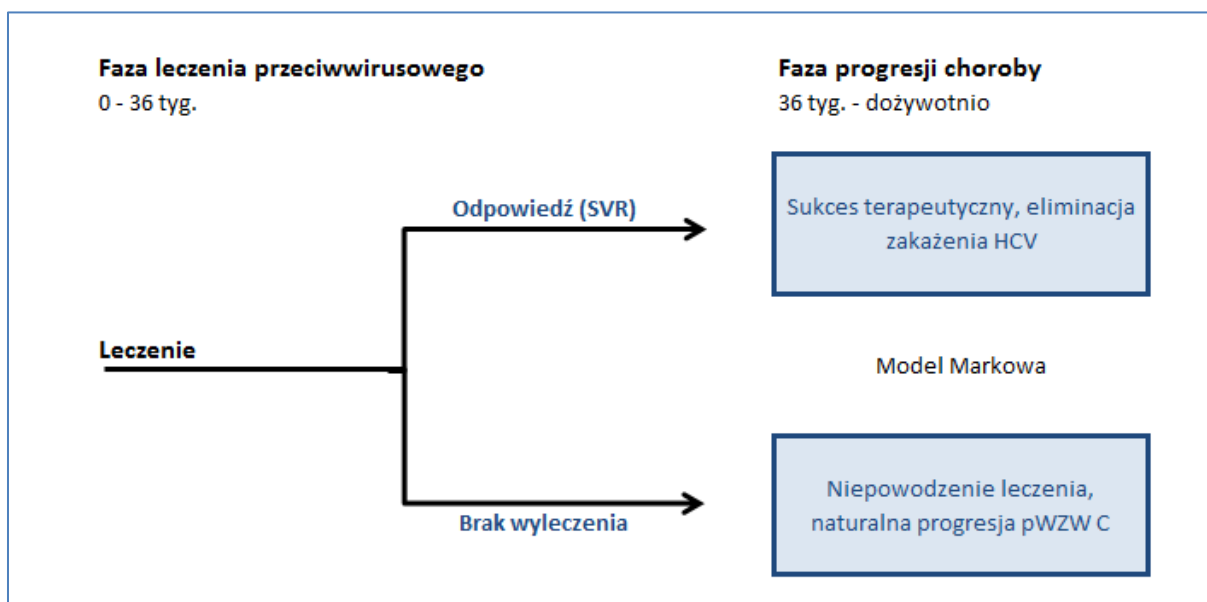
Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o globalny model kosztów-użyteczności symeprewiru skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Przeprowadzenie modelowania w analizie ekonomicznej symeprewiru jest uzasadnione koniecznością ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych, stanowiących źródło danych pierwotnych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii. Badania kliniczne dla terapii przeciwwirusowych dostarczają wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności klinicznej w zakresie uzyskiwania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, jednak nie oceniają długookresowych konsekwencji zdrowotnych WZW C takich jak śmiertelność lub występowanie istotnych klinicznie powikłań marskości wątroby. Ujęcie w ramach dożywotniego modelu zarówno krótkookresowej fazy leczenia, jak i dalszego przebiegu WZW C u osób nieosiągających trwałej odpowiedzi, wymaga zatem syntezy – w ramach modelowania – dowodów związanych ze skutecznością leczenia przeciwwirusowego pochodzących z badań klinicznych oraz przebiegu naturalnego WZW C, wyznaczonego w oparciu o badania długookresowe.

1.4.1 Struktura modelu ekonomicznego symeprewiru

Głównym celem leczenia przeciwwirusowego jest eliminacja wirusa HCV z krwi. Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, definiowanej jako niewykrywalny HCV-RNA po 12-24 tygodniach od zakończenia leczenia, zapobiega odległym powikłaniom choroby, takim jak niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy. Zdarzenia te charakteryzują się wysoką śmiertelnością, ujemnym wpływem na jakość życia chorych oraz wysokimi kosztami leczenia. Krótki horyzont obserwacji w badaniach klinicznych uniemożliwia bezpośrednią ocenę wpływu terapii na odległe konsekwencje zakażenia HCV, w związku z tym modelowanie wyników długookresowych przeprowadzono w oparciu o model Markowa. Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy (zob. Wykres 1):

- Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR)
- Faza naturalnej progresji choroby, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa).

Wykres 1. Uproszczona struktura modelu z wyróżnieniem fazy leczenia i fazy progresji pWZW C.



Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 36 tygodni (12 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok. Z uwagi na względnie powolną progresję WZW typu C, jednoroczny cykl uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego i wystarczający do zidentyfikowania zmian badanych parametrów modelu. Roczną długość cyklu przyjmowano w najważniejszych modelach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego, zidentyfikowanych w ramach oddzielnego przeglądu.

1.4.1.1 Faza leczenia przeciwwirusowego

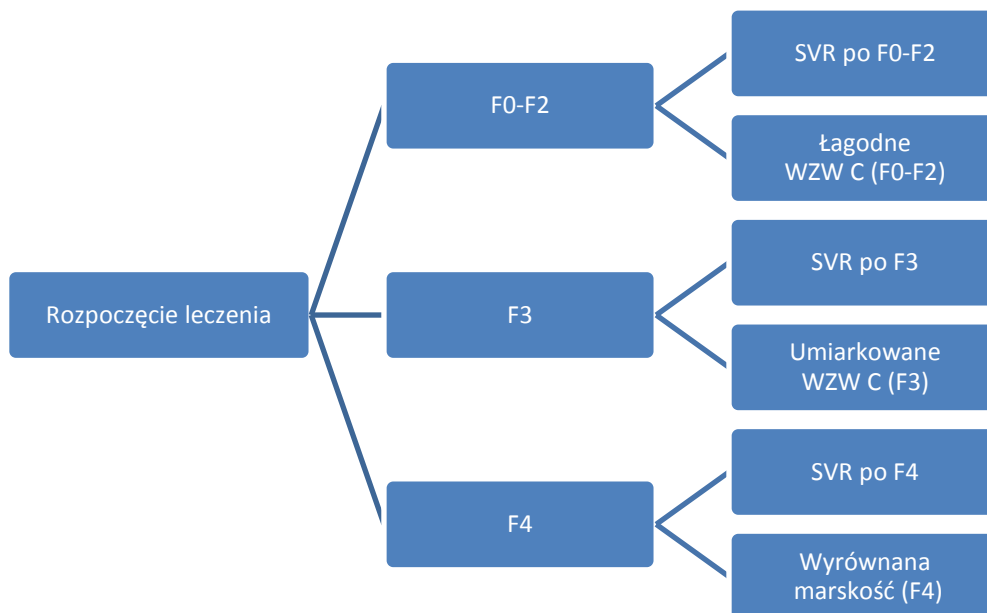
Koszty i wyniki zdrowotne, występujące podczas leczenia przeciwwirusowego oraz w okresie obserwacji przed oceną SVR, modelowano w ramach pojedynczego 36-tygodniowego cyklu. Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4):

- Łagodne WZW typu C, obejmujące stopnie od F0 do F2
- Umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia
- Wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej).

W okresie pierwszych 12 tygodni, pacjenci kontynuują leczenie przeciwwirusowe zgodnie ze schematem określonym w programie. Po zakończeniu leczenia chorzy z wykrywalnym RNA HCV są uznawani za niewyleczonych i pozostają za następny cykl (tj. pierwszy cykl w fazie naturalnej progresji choroby) w wyjściowym stadium zaawansowania włóknienia. Pacjenci z niewykrywalnym RNA HCV po 24 tygodniach leczenia przechodzą w fazie naturalnej progresji do jednego ze stanów „SVR po F0-F2”, „SVR po F3”, „SVR po F4”, w zależności od wyjściowego (sprzed leczenia) stopnia zwłóknienia. W modelu nie uwzględniono możliwości powtórnej terapii u pacjentów nieuzyskujących SVR, co jest zgodne z założeniem innych modeli ekonomicznej oraz uzasadnione brakiem standardowego postępowania przeciwwirusowego po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem DAA.

Schematyczne przedstawienie fazy leczenia przeciwwirusowego zamieszczono na poniższym rysunku.

Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym.



Po przejściu do odpowiednich – w zależności od wyjściowego stadium zwłóknienia oraz wyniku leczenia – stanów zdrowotnych, dalsze modelowanie kosztów i efektów odbywa się w fazie naturalnej progresji choroby w oparciu o model Markowa.

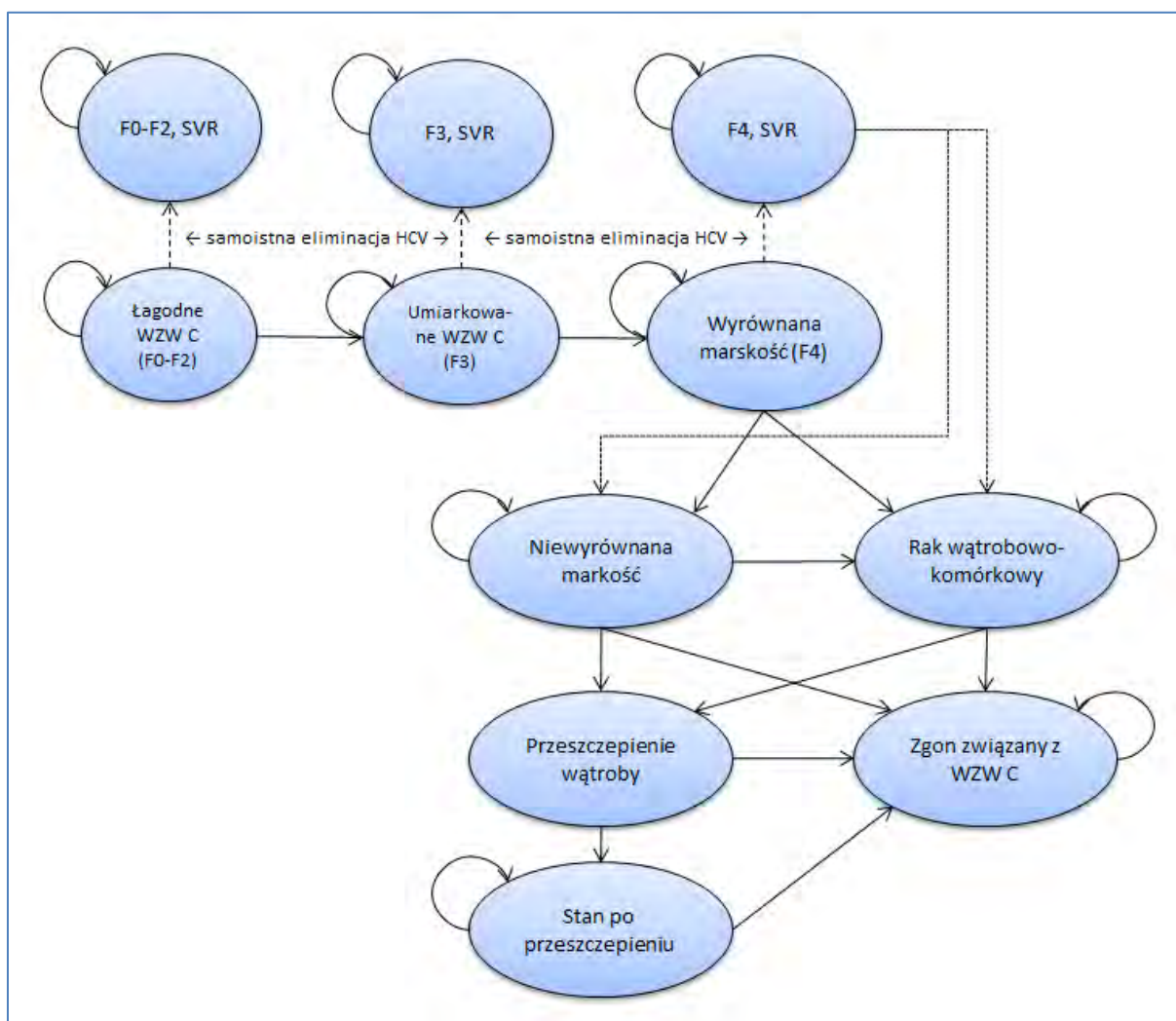
Ponieważ komparatorem dla badanej interwencji jest brak aktywnego leczenia przeciwwirusowego, przedstawiony schemat dotyczy wyłącznie ramienia SMV+SOF±RBV. Chorzy w ramieniu komparatora po zakończeniu 36-tygodniowego cyklu przechodzą do jednego ze stanów pWZWC (łagodne – F0-F2, umiarkowane – F3, wyrównana marskość – F4), odpowiadającego początkowemu stopniowi zwłóknienia. Możliwość spontanicznej eliminacji wirusa uwzględniono w fazie naturalnej progresji choroby.

1.4.1.2 Faza naturalnej progresji choroby

Struktura wykorzystanego modelu Markowa jest oparta na publikowanych modelach progresji WZW C (Bennett 1997, Grishchenko 2009, Shepherd 2007, Wright 2006, Grieve 2006). Analogiczny model wykorzystano między innymi w raporcie NICE dotyczącym leczenia przeciwwirusowego HCV (Hartwell 2011).

W fazie progresji WZW C, obejmującej okres po 36 tygodniu od rozpoczęcia leczenia do zgonu, zdefiniowano 11 stanów zdrowotnych. Dozwolone przejścia między stanami przedstawiono na poniższym schemacie. Dla przejrzystości wykresu pominięto umieralność z przyczyn niezwiązanych z pWZW typu C, występującą we wszystkich stanach zdrowotnych i w dowolnym cyklu modelu, przedstawiono natomiast dodatkową śmiertelność w stanach zaawansowanej choroby wątroby (marskości niewyrównanej, raka wątrobowokomórkowego, przeszczepu i po przeszczepieniu wątroby).

Wykres 3. Schemat modelu Markowa w fazie naturalnej progresji pWZW C.



Zgodnie z założeniami klasycznego modelu Markowa, w trakcie pojedynczego cyklu pacjenci znajdują się dokładnie w jednym stanie zdrowotnym, a przeciętnie w połowie cyklu przechodzą do innego stanu (lub pozostają w tym samym stanie), zgodnie z wyznaczoną macierzą przejść między stanami. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Z uwagi na potencjalne różnice w kosztach, użyteczności oraz rokowaniu chorych uzyskujących trwałą odpowiedź w poszczególnych stadiach włóknienia, w modelu wyróżniono oddzielne stany SVR z łagodnego, umiarkowanego WZW C i marskości wątroby. Założono przy tym, że u chorych z trwałą odpowiedzią wirusologiczną w stadium łagodnym i umiarkowanym nie rozwinie się w przyszłości progresja choroby wątroby (tj. marskość i/lub rak wątrobowokomórkowy), natomiast u chorych osiągniętych SVR w stadium marskości wyrównanej występuje ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego oraz dekompensacji marskości. W modelu nie rozważano możliwości reaktywacji zakażenia HCV u osób wyleczonych.

Struktura modelu globalnego symeprewiru nie uwzględniała możliwości samoistnej eliminacji HCV RNA, zarówno w przypadku braku leczenia przeciwwirusowego jak i po nieskuteczności aktywnej terapii. Podejście to jest zgodne z większością publikowanych modeli farmakoekonomicznych dotyczących leczenia pWZW C, jednak może budzić zastrzeżenia w przypadkach, gdy parametr ten może mieć istotne znaczenia dla wnioskowania (np., gdy kluczowym komparatorem dla badanej interwencji jest brak aktywnego leczenia). Dane literaturowe dotyczące częstości samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA, zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (*Aestimo AK 2014*), są heterogeniczne, jednak wskazują na niezerowe, choć niewielkie prawdopodobieństwo spontanicznego wyleczenia u chorych nigdy nie leczonych przeciwwirusowo. Z tego względu, mając na uwadze możliwie konserwatywne porównanie skuteczności schematu SMV+SOF i komparatora, w ramach adaptacji modelu do warunków polskich strukturę modelu uzupełniono o możliwość przejścia ze stanów pWZW C (F0-F2; F3; marskość) do odpowiednich stanów SVR. Szczegółowe założenia przyjęte w modelowaniu samoistnego wyleczenia przedstawiono w Rozdziale 1.5.2.3.

W przypadku nieskuteczności leczenia, równoznacznej z brakiem uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej, u chorych może stopniowo wystąpić progresja do bardziej zaawansowanych stadiów choroby, tj. ze stanu łagodnego do umiarkowanego WZW C oraz z umiarkowanego WZW C do stanu marskości wyrównanej. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby mają niezerowe ryzyko progresji do stanu marskości niewyrównanej z ciężkimi objawami dekompensacji czynności wątroby, najczęściej w postaci wodobrzusza, encefalopatii wątrobowej lub krwawienia z żyłaków przełyku. W niektórych modelach farmakoekonomicznych dotyczących leczenia WZW C (m.in. *Bennett 1997*), marskość niewyrównaną podzielono na szereg stanów zdrowotnych w zależności od klinicznej manifestacji de-

kompensacji (wodobrzusze wrażliwe na diuretyki, wodobrzusze odporne na diuretyki, encefalopatia, krwawienia z żyłaków przełyku). W większości późniejszych adaptacji modelu *Bennett 1997*, włączając analizy przygotowywane na potrzeby agencji NICE (*Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*), marskość niewyrównaną traktowano jako pojedynczy stan zdrowotny. Podejście to wynikało z faktu, że w praktyce u pojedynczego chorego mogą w jednym czasie wystąpić dwa lub więcej powikłania, podczas gdy zgodnie z założeniem modelu Markowa chorzy mogą przebywać w danym cyklu wyłącznie w jednym stanie. W związku z powyższym, w modelu globalnym symeprewiru zdecydowano się zdefiniować pojedynczy stan zdrowotny dla marskości niewyrównanej.

Przejście do stanu raka wątrobowokomórkowego w modelu było możliwe ze stanów wyrównanej oraz niewyrównanej marskości, włączając chorych z marskością uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną. Chorzy znajdujący się w stanach marskości niewyrównanej oraz raka wątrobowokomórkowego są kandydatami do przeszczepienia wątroby. W modelu pominięto natomiast możliwość przejścia ze stanu raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej. Założenie to poczyniono z uwagi na niewielki wpływ na wyniki analizy oraz brak danych klinicznych i ekonomicznych związanych z wpływem rozwinięcia marskości z objawami dekompensacji na przebieg raka wątrobowokomórkowego. Przejścia z raka wątrobowokomórkowego do marskości niewyrównanej nie rozważano także w żadnym z najważniejszych modeli kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego WZW C (*Bennett 1997, Shepherd 2007, Wright 2006, Kim 1997, Dusheiko 1995*).

Dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami wraz z regułami przejść przedstawiono także w formie tabelarycznej (*Tabela 1*).

Tabela 1. Reguły przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.

Aktualny stan zdrowotny	Dopuszczalne przejście ze stanu aktualnego	Reguły przejścia
SVR (po F0-F2)	SVR (po F0-F2)	Możliwe w każdym cyklu; jako że model zakłada brak progresji choroby po uzyskaniu SVR, chorzy pozostają w tym stanie aż do wystąpienia zgonu
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
SVR (po F3)	SVR (po F3)	Możliwe w każdym cyklu; jako że model zakłada brak progresji choroby po uzyskaniu SVR, chorzy pozostają w tym stanie aż do wystąpienia zgonu
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
SVR (marskość wątroby)	SVR (marskość wątroby)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia niewyrównanej marskości, raka wątrobowokomórkowego lub zgonu
	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko stałe w czasie, niezależne od uprzednio otrzymanego leczenia

Aktualny stan zdrowotny	Dopuszczalne przejście ze stanu aktualnego	Reguły przejścia
		przeciwwirusowego
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko stałe w czasie, niezależne od uprzednio otrzymywanego leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Łagodne pWZW typu C (F0-F2)	SVR (po F0-F2)	Możliwe w każdym cyklu (w analizie podstawowej wyłącznie w ramieniu braku leczenia przeciwwirusowego)
	Łagodne pWZW typu C (F0-F2)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji włóknienia lub zgonu
	Umiarkowane pWZW typu C (F3)	Możliwe w każdym cyklu; niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Umiarkowane pWZW typu C (F3)	SVR (po F3)	Możliwe w każdym cyklu (w analizie podstawowej wyłącznie w ramieniu braku leczenia przeciwwirusowego)
	Umiarkowane pWZW typu C (F3)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji włóknienia lub zgonu
	Wyrównana marskość wątroby (F4)	Możliwe w każdym cyklu; niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Wyrównana marskość wątroby (F4)	SVR (marskość wątroby)	Możliwe w każdym cyklu (w analizie podstawowej wyłącznie w ramieniu braku leczenia przeciwwirusowego)
	Wyrównana marskość wątroby (F4)	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia progresji choroby (marskość niewyrównana, HCC) lub zgonu
	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; ryzyko zgonu na poziomie populacji ogólnej, zależne od wieku
Niewyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, przeszczepienia wątroby lub zgonu
	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia przeszczepu wątroby lub zgonu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego

Aktualny stan zdrowotny	Dopuszczalne przejście ze stanu aktualnego	Reguły przejścia
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Rak wątrobowokomórkowy	Rak wątrobowokomórkowy	Możliwe w każdym cyklu, aż do wystąpienia przeszczepu wątroby lub zgonu
	Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Możliwe w każdym cyklu; stałe w czasie i niezależne od otrzymanego schematu leczenia przeciwwirusowego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Przeszczepienie wątroby (1 rok)	Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Możliwe w pierwszym cyklu przebywania w stanie (stan tymczasowy obejmujący jeden cykl); występuje w przypadku przeżycia okresu cyklu
	Zgon	Możliwe w pierwszym cyklu przebywania w stanie; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Przeszczepienie wątroby (kolejne lata)	Możliwe w każdym cyklu; przejście występuje aż do zgonu chorego
	Zgon	Możliwe w każdym cyklu; zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji ogólnej
Zgon	Zgon	Stan terminalny (pochłaniający)

Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty i efekty zdrowotne (użyteczności) oraz oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami. Koszty i użyteczności mogły być zależne (w okresie leczenia) lub niezależne od interwencji (stany zdrowotne po zakończeniu terapii przeciwwirusowej).

Średnie koszty i wyniki zdrowotne dla każdej ze strategii leczenia, przypadające na chorego w trakcie pojedynczego cyklu, obliczano jako odpowiednio koszty i efekty w poszczególnych stanach, ważone proporcją chorych przebywających w danym stanie w tym cyklu. Całkowite koszty (efekty) w horyzoncie dożywnym stanowiły sumę kosztów (efektów) zgromadzonych we wszystkich cyklach. Miarę efektywności kosztów symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem stanowił koszt uzyskania dodatkowego QALY. Analiza miała charakter deterministyczny (tj. parametry modelu nie były określone rozkładami prawdopodobieństwa) i kohortowy (nie przeprowadzono symulacji indywidualnych pacjentów).

1.4.1.3 Struktura modelu - zestawienie

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze założenia dotyczące struktury modelu ekonomicznego, wraz z uzasadnieniem. Założenia są wspólne dla wszystkich rozważanych subpopulacji.

Tabela 2. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
U chorych z przewlekłym HCV może wystąpić samoistne wyeliminowanie wirusa	Dane z badań klinicznych i rejestrów wskazują na możliwość spontanicznej eliminacji HCV RNA u pacjentów nie leczonych przeciwwirusowo	<i>Olysio AK 2014</i>
Wystąpienie SVR u chorych bez wyjściowej marskości (F0-F3) jest równoznaczne z wyleczeniem; u chorych uzyskujących SVR nie występuje ryzyko reaktywacji / ponownego zakażenia HCV	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007 Wright 2006 STA TPV/ STA BOC 2011</i>
W fazie leczenia nie występuje progresja do bardziej zaawansowanego stadium WZW C ani regresja stopnia włóknienia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TPV/ STA BOC 2011</i>
U pacjentów z niepowodzeniem leczenia (tj. nieuzyskujących SVR) nie występują inne długookresowe korzyści z leczenia	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TPV/ STA BOC 2011</i>
Nie rozważano kolejnej linii leczenia przeciwwirusowego u chorych nieuzyskujących SVR	Brak standardów postępowania (w tym technologii refundowanych) po niepowodzeniu DAA; zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 STA TPV/ STA BOC 2011</i>
U pacjentów z wyjściową marskością uzyskujących SVR uwzględniono możliwość późniejszego wystąpienia HCC oraz progresji do marskości niewyrównanej	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego	<i>Opinia ekspertów (Aestimo 2012c)</i>
Stan zdrowotny "marskość niewyrównana" jest stanem zagregowanym, obejmującym różne manifestacje kliniczne dekomensacji czynności wątroby (encefalopatia, krwawienia z żyłaków przełyku, wodobrzusze). Prawdopodobieństwa przejść, koszty i wyniki zdrowotne w zbiorczym stanie niewyrównanej marskości obliczono jako średnią z oszacowań dla poszczególnych powikłań ważoną częstością ich występowania	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007 Wright 2006</i>
U chorych poddanych przeszczepieniu wątroby nie występuje ryzyko reaktywacji choroby (np. DCC, HCC, konieczności ponownego przeszczepu)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007 STA TPV/ STA BOC 2011</i>
Nie rozważano możliwości redukcji zaawansowania włóknienia z umiarkowanego do łagodnego u chorych osiągających SVR	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011 Shepherd 2007</i>
Naturalna progresja choroby dla genotypów 1 i 4 HCV jest zbliżona	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi Brak wyraźnego związku między progresją choroby a genotypem wirusa HCV Założenie potwierdzone opinią polskich ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety	<i>Hartwell 2011 PGE HCV 2014</i>

Najważniejsze założenia analizy podstawowej oraz charakterystyki modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.

Parametr	Wartość
Horyzont analizy	Dożywotni
Długość cyklu modelu	Faza leczenia przeciwwirusowego – 36 tyg.; następnie cykl 1-roczy
Korekta połowy cyklu	Zastosowano
Miara efektu zdrowotnego	QALY
Dyskontowanie	koszty – 5% / rok; wyniki zdrowotne – 3,5% / rok
Perspektywa analizy	płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P); płatnika publicznego (PPP)

Szczegóły oszacowań parametrów wejściowych modelu związanych z kosztami, zużyciem zasobów, skutecznością kliniczną, użytecznością i prawdopodobieństwami przejść między stanami przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.4.2 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)

- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu / efektu prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu / efektu zdrowotnego
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.8.

W celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego (walidacji konwergencji), wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoeconomicznych oceniających efektywność kosztów symeprewiru w schemacie bez interferonu w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.6, a szerszą dyskusję wyników – w Rozdziale 1.9.

W ramach walidacji zewnętrznej poszukiwano badań długookresowych dotyczących zastosowania SMV+SOF±RBV (np. wyników dotyczących wpływu na odległe powikłania marskości), nie zidentyfikowano jednak odpowiednich badań, których wyniki można porównać z wynikami modelu. Wyniki krótkookresowej skuteczności w modelu (prawdopodobieństwa SVR) pochodzą bezpośrednio z badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej, w związku z czym wyniki modelowania dotyczące odsetków trwałych wyleczeń należy uznać za zgodne z dowodami empirycznymi.

1.5 Założenia i parametry modelu

Parametry wejściowe modelu ekonomicznego symeprewiru można podzielić na następujące kategorie:

- Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty;
- Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (prawdopodobieństwo uzyskania SVR – trwałej odpowiedzi wirusologicznej);
- Schematy dawkowania i czas leczenia przeciwwirusowego
- Koszty jednostkowe leków
- Zużycie zasobów i koszty ponoszone podczas leczenia przeciwwirusowego;
- Częstości występowania i koszty jednostkowe działań niepożądanych;
- Cykliczne prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi (w tym prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa);

- Cykliczne koszty w stanach zdrowotnych po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego;
- Umieralność ogólna;
- Użyteczności stanów zdrowia w trakcie i po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Szczegółowe omówienie źródeł danych i metod kalkulacji poszczególnych parametrów przedstawiono w kolejnych rozdziałach raportu.

1.5.1 Główne źródła danych dla parametrów modelu

Model ekonomiczny leczenia przewlekłego WZW C obejmuje swym horyzontem zarówno okres leczenia przeciwwirusowego, jak i odległe konsekwencje zdrowotne choroby. Pełna ocena ekonomiczna schematów leczenia przeciwwirusowego wymaga zatem dostępności danych dotyczących zarówno kosztów i efektów porównywanych interwencji, jak i naturalnego przebiegu choroby. Randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C dostarczają wiarygodnych dowodów skuteczności klinicznej, nie oceniają jednak długookresowych konsekwencji marskości. Przeprowadzenie badania RCT celem oceny wpływu leczenia przeciwwirusowego na odległe powikłania WZW typu C nie jest praktyczne z uwagi na wymagany długi okres obserwacji oraz dużą liczebność badanej próby konieczną do wykrycia istotnych różnic na akceptowalnym poziomie istotności i z odpowiednią mocą. Model kosztów-użyteczności symeprewiru stanowi zatem syntezę danych pochodzących z różnych źródeł – badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, badań obserwacyjnych, publikowanych analiz ekonomicznych, ankiet własnych oraz opinii ekspertów. Najważniejsze źródła danych modelu przedstawiono pokrótce w poniższych podrozdziałach.

1.5.1.1 Przegląd systematyczny badań klinicznych

Dane dotyczące skuteczności klinicznej schematu z zastosowaniem symeprewiru i sofosbuwiru pochodzą z badania klinicznego z randomizacją (COSMOS), zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (Olysio AK 2014). W oszacowaniu prawdopodobieństwa samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA wykorzystano wyniki oddzielnego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej produktu Olysio® (Olysio AK 2014).

1.5.1.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonany przegląd badań ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego miał na celu przede wszystkim ocenę struktury, założeń i źródeł danych wejściowych w publikowanych modelach farmakoekonomicznych leczenia przeciwwirusowego WZW C. Pierwotny model Bennett 1997 oraz jego późniejsze adaptacje na potrzeby NICE (m.in. Hartwell 2011) posłużyły jako podstawa struktury

niniejszego modelu kosztów-użyteczności. Również niektóre parametry modelu, w tym większość prawdopodobieństw przejść między stanami oraz użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z odnalezionych analiz ekonomicznych, w szczególności z analiz kosztów-użyteczności interferonu pegylowanego (lub niepegylowanego) i rybawiryny w populacji chorych z histologicznie łagodnym przewlekłym WZW C, wykonanych w ramach raportów HTA publikowanych przez NICE (*Shepherd 2007, Wright 2006*).

1.5.1.3 Analiza danych z rejestru SMPT

Celem określenia standardów leczenia przeciwwirusowego WZW C oraz cech demograficzno-klinicznych polskich chorych zakażonych genotypem 1 HCV, zebrano dane dotyczące 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006-2011 w trzech ośrodkach objętych Systemem Monitorowania Programów Terapeutycznych. Analizę danych SMPT wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (*AOTM-RK-4351-1/2012*).

Opracowane dane statystyczne z rejestru zostały wykorzystane do oszacowania następujących parametrów modelu:

- charakterystyka początkowa kohorty
 - średni wiek;
 - rozkład masy ciała chorego, wymagany do określenia dawki rybawiryny;
 - rozkład stopni zaawansowania włóknienia.

Szczegółowe omówienie metodyki i wyników analizy danych z rejestru SMPT znajduje się w oddzielnym opracowaniu, stanowiącym załącznik do raportu (*Aestimo 2012a*).

1.5.1.4 Badanie ankietowe dotyczące kosztów leczenia w Polsce chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Ankiety przeprowadzono pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®) celem uzyskania danych o zasobach systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z WZW C w różnych stadiach zaawansowania choroby, mogących posłużyć do oszacowania rocznego kosztu leczenia przeciętnego chorego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. W badaniu wzięto udział 7 polskich ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*), a zestawienie wartości przyjętych w modelu zamieszczono w Rozdziale 1.5.2.9.4.

1.5.1.5 Badanie ankietowe dotyczące epidemiologii i istniejącej praktyki leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w Polsce

Ankieta przeprowadzono pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla telaprewiru (Incivo®), innego leku wytwarzanego przez Wnioskodawcę, ocenianego przez AOTM w 2012 roku (AOTM-RK-4351-1/2012). W ramach badania zebrano oszacowania eksperckie dotyczące specyficznych dla polskich warunków prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowotnymi oraz zasięgnięto opinii ekspertów odnośnie ryzyka wystąpienia w przyszłości niewyrównanej marskości u pacjentów z marskością wyrównaną po osiągnięciu SVR. Szczegóły dotyczące metodologii i wyników badania przedstawiono w oddzielnym załączniku do raportu (Aestimo 2012c).

1.5.2 Oszacowania parametrów wejściowych modelu

Jako że większość parametrów modelu, zwłaszcza związanych z fazą naturalnej progresji pWZW C, jest wspólna dla populacji wcześniej nieleczonej (*naïve*) i uprzednio leczonej przeciwwirusowo (*experienced*), parametry modeli omawiano równolegle dla obu wyróżnionych kohort. W przypadku parametrów specyficznych dla subpopulacji (*naïve/experienced*), oszacowania przedstawiono oddzielnie dla każdej grupy.

1.5.2.1 Początkowa charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty

Charakterystykę wyjściową chorych z pWZW C w analizie podstawowej określono w oparciu o cechy demograficzno-kliniczne dorosłych chorych z WZW typu C leczonych w trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT (n=813). Szczegółowe wyniki analizy danych pochodzących z rejestru SMPT zamieszczono w oddzielnym załączniku (Aestimo 2012a). Jako że rejestr obejmował pacjentów leczonych przeciwwirusowo z zastosowaniem interferonów, wykorzystanie danych z SMPT jest równoznaczne z założeniem, że charakterystyka chorych z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów jest zbliżona jak w populacji leczonej standardowymi schematami przeciwwirusowymi.

Przedstawione w poniższej tabeli parametry demograficzne – średni wiek i strukturę płci przyjęto jako wspólne dla populacji wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych.

Średni wiek dla populacji podstawowej obliczono w oparciu o całkowitą populację objętą rejestrem SMPT. Uzależnienie wieku wyjściowego od zaawansowania włóknienia jest uzasadnione powolną progresją choroby w czasie (co oznacza, że chorzy w wyższych stadiach włóknienia są średnio starsi niż pacjenci z łagodnym włóknieniem).

Tabela 4. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	47,5 lat	SMPT
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	54,7% / 45,3%	SMPT

Stożenie zaawansowania włóknienia (tzw. *staging*) w populacji objętej rejestrem SMPT określano za pomocą biopsji w oparciu o pięciostopniową skalę Scheuera od 0 do 4 (gdzie F0-F2 oznacza stadium łagodne, F3 – zwłóknienie umiarkowane, a F4 – marskość). Biopsję wykonano łącznie u 85% chorych (oraz u 83% leczonych po raz pierwszy).

Wyjściowy rozkład zaawansowania włóknienia w populacji bez ograniczenia na stopień włóknienia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia.

Stopień zwłóknienia	Populacja chorych wcześniej nieleczonych (<i>naïve</i>)	Populacja chorych wcześniej leczonych (<i>experienced</i>)	Źródło
	F0-F4	F0-F4	
F0-F2	68,5%	62,4%	SMPT
F3	17,8%	22,4%	SMPT
F4	13,7%	15,1%	SMPT

W modelu dla populacji uprzednio leczonej przeciwwirusowo nie określano wyjściowej struktury rodzajów odpowiedzi na wcześniejszą terapię (nawrót / częściowa odpowiedź / brak odpowiedzi). Rozkład ten nie był wymagany, gdyż żadna ze zmiennych analizy nie różniła się ze względu na typ odpowiedzi (np. zalecany czas trwania terapii SMV+SOF±RBV jest jednakowy u wszystkich chorych *experienced*, w odróżnieniu np. od schematów trójlekowych z udziałem inhibitorów proteazy, interferonu i rybawiryny).

W analizie wrażliwości przetestowano wariant z założeniem charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych z badania COSMOS, stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności schematu SMV+SOF±RBV. Wartości przyjęte w AW przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.1.1).

1.5.2.2 Skuteczność kliniczna leczenia przeciwwirusowego (SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna)

Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów otrzymujących schemat SMV+SOF±RBV zaczerpnięto z otwartego, randomizowanego badania fazy 2a (CO-

SMOS), przeprowadzonego celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 12 lub 24 tygodniowych symeprewirem (150 mg raz na dobę) w skojarzeniu z sofosbuwirem (400 mg raz na dobę) z rybawiryną lub bez rybawiryny, u pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy wcześniej nie reagowali na leczenie z punktacją zwłóknienia wątroby METAVIR F0-F2 (kohorta 1), lub nie byli wcześniej leczeni lub wcześniej nie reagowali na leczenie z punktacją zwłóknienia wątroby METAVIR F3-F4 i wyrównaną czynnością wątroby (kohorta 2).

Zgodnie ze schematem dawkowania określonym w programie, w modelu wykorzystano wyniki skuteczności terapii symeprewirem i sofosbuwirem (z lub bez rybawiryną), stosowanych przez 12 tygodni. Prawdopodobieństwa trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR mierzona po 12 tyg. od zakończenia leczenia – pierwszorzędowy punkt końcowy badania), przyjęte w analizie podstawowej, przedstawiono w tabeli. Ze względu na nieobecność w badaniu COSMOS populacji uprzednio nieleczonej z łagodnym włóknieniem, skuteczność w tej podgrupie założono konserwatywnie na poziomie jak dla *null responders* (w st. zwłóknienia F0-F2). Ostatecznie, prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi w łącznej kohorcie wyznaczano jako średnią z SVR w podgrupach F0-F2 oraz F3-F4, ważoną wyjściową proporcją chorych w poszczególnych stadiach zwłóknienia (przedstawioną w Rozdziale 1.5.2.1).

Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla schematu SMV+SOF±RBV (populacja F0-F4).

Populacja		SVR		Źródło
		r / N	%	
Chorzy wcześniej nieleczeni	F0-F2	-	95,1%	COSMOS *
	F3-F4	17 / 19	89,5%	COSMOS
Chorzy wcześniej leczeni	F0-F2	39 / 41	95,1%	COSMOS
	F3-F4	21 / 22	95,5%	COSMOS

* brak ww. populacji w badaniu COSMOS; założono konserwatywnie jednakową skuteczność jak w populacji *null responders* w st. zwłóknienia F0-F2.

W ramieniu braku aktywnego leczenia przeciwwirusowego, prawdopodobieństwo SVR w fazie leczenia (pierwsze 36 tygodni) przyjęto na poziomie 0%, przy czym w kolejnych cyklach (faza naturalnej progresji) uwzględniono możliwość samoistnej eliminacji HCV RNA (szczegóły w Rozdziale 1.5.2.3).

Wykorzystanie w modelu wyników SVR z badania COSMOS, przeprowadzonego wyłącznie w populacji chorych z genotypem 1 HCV, jest równoznaczne z założeniem porównywalnej skuteczności schematu SMV+SOF±RBV w genotypach 1 i 4. Założenie to uznano za racjonalne w świetle zbliżonego przebiegu naturalnego WZW C dla obu genotypów oraz braku innych danych nt. skuteczności SMV+SOF w populacji z genotypem 4. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na niski udział (ok. 6%) chorych

z genotypem 4 w łącznej populacji obejmującej oba genotypy, wpływ parametru skuteczności w genotypie 4 na wnioskowanie w łącznej populacji nie jest jednak znaczący.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności leczenia przeciwwirusowego, przyjmując odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla prawdopodobieństw SVR w ramieniu SMV+SOF±RBV. Prawdopodobieństwa te przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.1.2).

Ponadto, w AW testowano warianty z założeniem odsetków trwałych wyleczeń z badań klinicznych bez randomizacji, włączonych do analizy efektywności klinicznej, w których dostępne były dane dotyczące SVR 12:

- Badanie *TRIO* – populacja wcześniej nieleczona lub uprzednio leczona przeciwwirusowo (w tym chorzy z nawrotem / częściową odpowiedzią / całkowitym brakiem odpowiedzi)
- Badanie *INSPIRE C* – populacja wcześniej nieleczona z przeciwwskazaniami psychiatrycznymi do stosowania interferonu.

Prawdopodobieństwa SVR, pochodzące z konserwatywnej analizy ITT, z powyższych badań przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.1.2). Metodykę i wyniki badań opisano szerzej w analizie klinicznej symeprewiru (*Olysio AK 2014*).

1.5.2.3 Samoistna eliminacja wirusa HCV RNA

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, strukturę modelu globalnego symeprewiru rozszerzono o możliwość wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów nieleczonych przeciwwirusowo oraz opcjonalnie u chorych, którzy nie uzyskali wyleczenia po zastosowanej interwencji (SMV+SOF±RBV).

W celu oceny rzeczywistej częstości występowania samoistnego wyleczenia u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, w ramach analizy efektywności klinicznej produktu Olysio® wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych nakierowany na ocenę ww. parametru (*Olysio AK 2014*).

W analizowanych badaniach klinicznych, roczne prawdopodobieństwo uzyskiwania samoistnej eliminacji wirusa mieściło się w szerokim zakresie 0,005-0,024. Wielokrotnie niższą wartość (0,00002/rok) cytowano w „Podręczniku chorób wewnętrznych 2014” (*Juszczak 2014*). Dla porównania, w publikowanym modelu wykonanego przez ERG na potrzeby agencji NICE, prawdopodobieństwo eliminacji

wirusa (uwzględnione wyłącznie w stadium F0 włóknienia) przyjęto na poziomie 0,002 i 0,01 w dwóch oddzielnych wariantach (*Shepherd 2007*).

Tabela 7. Prawdopodobieństwo występowania samoistnej eliminacji wirusa u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV w odnalezionej literaturze.

Badanie	Roczne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa
<i>Juszczak 2014</i>	0,02%
<i>Watanabe 2003</i>	0,5%
<i>Watanabe 2009</i>	0,73%
<i>Watanabe 2011</i>	0,84%
<i>Scott 2006</i>	1,2%
<i>El-Attar 2010</i>	1,9%
<i>Lee 2013</i>	2,4%

W analizie podstawowej wykorzystano wartość środkową z odnalezionego zakresu (tj. roczne prawdopodobieństwo równe 0,0084), natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym – wartości skrajne (odpowiednio 0,00002 i 0,024).

Ponadto, w analizie podstawowej założono, że samoistne wyleczenia mogą występować wyłącznie w ramieniu braku leczenia przeciwwirusowego (tj. nie ma możliwości eliminacji wirusa po nieskutecznej terapii SMV+SOF±RBV). Założenie to jest zgodne z kryteriami selekcji przyjętymi w badaniach włączonych do przeglądu (chorzy nie mogli otrzymywać terapii przeciwwirusowej z powodu zakażenia HCV), przy czym w odniesieniu do populacji uprzednio leczonych należy je uznać za konserwatywne, gdyż w podgrupie tej wszyscy chorzy (w tym również w ramieniu komparatora) byli uprzednio przeleczeni, a szansa samoistnego wyleczenia w takim przypadku jest najprawdopodobniej niższa niż uzyskana w omówionych badaniach.

W analizie podstawowej przyjęto ponadto, że spontaniczne wyleczenia mogą wystąpić niezależnie od stopnia włóknienia wątroby.

Mając na uwadze niepewność powyższych założeń, w analizie wrażliwości rozważono (poza wariantami skrajnymi) dwa dodatkowe scenariusze modelowania samoistnych wyleczeń: w pierwszym dopuszczono możliwość uzyskania spontanicznej eliminacji wirusa u chorych po nieskutecznym leczeniu SMV+SOF±RBV, natomiast w drugim założono, że samoistne wyleczenie nie jest możliwe ze stanu marskości. Zestawienie założeń analizy podstawowej i scenariuszy AW zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zestawienie wariantów modelowania samoistnej eliminacji wirusa w analizie ekonomicznej.

Wariant analizy	Wartość rocznego prawdopodobieństwa samoistnej eliminacji HCV RNA	Ramiona leczenia, w których możliwa jest samoistna eliminacja wirusa	Stadia zwłóknienia, w których możliwa jest samoistna eliminacja wirusa
Podstawowa	0,0084	Wyłącznie komparator (brak leczenia)	Bez ograniczeń (F0-F4)
AW, Wariant 1: minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa	0,00002	Wyłącznie komparator (brak leczenia)	Bez ograniczeń (F0-F4)
AW, Wariant 2: maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa	0,024	Wyłącznie komparator (brak leczenia)	Bez ograniczeń (F0-F4)
AW, Wariant 3: Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV (u pacjentów niewyleczonych)	0,0084	Oba ramiona (brak leczenia oraz po nieskutecznej terapii SMV+SOF±RBV)	Bez ograniczeń (F0-F4)
AW, Wariant 4: nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością	0,0084	Wyłącznie komparator (brak leczenia)	Bez marskości (F0-F3)

1.5.2.4 Czas trwania leczenia przeciwwirusowego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Olysio® oraz projektem programu lekowego (*ChPL Olysio, PPL Olysio 2015*), zalecany czas trwania terapii skojarzonej z udziałem symeprewiru i sofosbuwiru (z lub bez rybawiryiny) wynosi 12 tygodni.

Rybawirynę można włączyć na podstawie indywidualnej oceny klinicznej każdego pacjenta. W badaniu *COSMOS*, rybawirynę stosowano u 66% (54 z 82) pacjentów otrzymujących symeprewir i sofosbuwir przez 12 tygodni, jednak odsetek ten nie wynikał z przesłanek klinicznych, lecz z przyjętego schematu randomizacji.

Na podstawie opisu projektu programu lekowego (*PPL Olysio 2015*), w analizie podstawowej przyjęto, że rybawiryna będzie dodawana u pacjentów z marskością wątroby (celem zwiększenia prawdopodobieństwa sukcesu terapeutycznego), tj. odsetek chorych stosujących RBV jest równy proporcji chorych w stadium F4 w wyjściowej kohorcie (13,7% (*naïve*) / 15,1% (*experienced*) - populacja F0-F4; zob. także *Tabela 5*). W ramach analizy wrażliwości rozważono warianty skrajne z założeniem stosowania rybawiryiny u odpowiednio 0 i 97% leczonych SMV+SOF. Maksymalne oszacowanie pochodzi z analizy danych z rejestru SMPT i stanowi odsetek chorych leczonych pegylowanym interferonami, którzy otrzymywali rybawirynę (*Aestimo 2012a*). Na tej podstawie można zakładać, że minimalny odsetek pacjentów którzy nie mogą otrzymywać RBV wynosi 3%.

W modelu konserwatywnie nie uwzględniano możliwości przedwczesnego zakończenia leczenia. Założenie to jest jednak zgodne z wynikami badania *COSMOS*, w którym wszyscy chorzy randomizowani do schematu 12-tygodniowego zakończyli terapię planowo.

1.5.2.5 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu klinicznym, występujące podczas terapii przeciwwirusowej: wysypka, świąd i anemia. Prawdopodobieństwa poszczególnych działań niepożądanych zaczerpnięto z badania COSMOS, wykorzystując odsetki AEs w ramionach leczonych SMV i SOF (z lub bez rybawiryny) przez 12 tygodni, nie rozróżniając przy tym podgrup wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonej przeciwwirusowo. Przyjęte częstości zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Częstości działań niepożądanych dla schematu SMV+SOF±RBV.

Działanie niepożądane	SVR		Źródło
	r / N	%	
Anemia	7 / 82	8,5%	COSMOS (połączona kohorta <i>naïve</i> i <i>experienced</i> , leczona SMV+SOF±RBV przez 12 tyg.)
Wysypka	14 / 82	17,1%	
Świąd	9 / 82	11,0%	

Częstości uwzględnionych zdarzeń, wraz z oszacowanymi kosztami jednostkowymi ich leczenia (zob. Rozdział 1.5.2.9.3), posłużyły do obliczenia średnich kosztów leczenia działań niepożądanych w ramieniu SMV+SOF±RBV. W przypadku braku aktywnego leczenia nie uwzględniano kosztów AEs.

1.5.2.6 Prawdopodobieństwa przejść między stanami (historia naturalna WZW C)

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi wyróżnionymi w modelu ekonomicznym symeprewiru, przyjęte w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść do stanów trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po fazie leczenia przeciwwirusowego oraz prawdopodobieństwa samoistnej eliminacji wirusa, zostały omówione w oddzielnych rozdziałach (zob. Rozdziały: 1.5.2.2, 1.5.2.3).

Tabela 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.

Przejście w modelu	Wartość	Źródło oszacowań
łagodne → umiarkowane WZW C	0,064	na podst. <i>Thein 2008</i>
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094	na podst. <i>Thein 2008</i>
wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997</i>)
SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01	Opinia eksperta

Przejęcie w modelu	Wartość	Źródło oszacowań
SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005	<i>Chhatwal 2013 (na podst. Cardoso 2010)</i>
niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)</i>
niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03	opinia eksperta + inne analizy ekonomiczne (np. <i>Bennett 1997</i>)
niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C	0,13	<i>Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)</i>
rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby	0,03	Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
rak wątrobowokomórkowy → zgon *	0,43	<i>Shepherd 2007 (na podst. Fattovich 1997)</i>
przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon *	0,157	<i>Poltransplant 2013</i>
przeszczepienie wątroby (rok 2+) → zgon *	0,025	<i>Poltransplant 2013</i>

* – dodatkowe ryzyko zgonu (związane z zaawansowanym stadium WZW C) w stosunku do populacji ogólnej.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w fazie naturalnej progresji są jednakowe w porównywanych ramionach modelu (poza omówioną oddzielnie samoistną eliminacją wirusa, uwzględnianą w analizie podstawowej wyłącznie w ramieniu braku leczenia), jak również w populacjach wcześniej nieleczonej i uprzednio leczonej przeciwwirusowo.

Publikowane w literaturze dane dotyczące progresji przewlekłego WZW typu C wywołanego zakażeniem wirusem HCV charakteryzują się znaczną heterogenicznością, zwłaszcza w odniesieniu do wczesnych stadiów zaawansowania choroby wątroby (*Wright 2006, Townsend 2011, Thein 2008*). Heterogeniczność ta wynika m.in. z metodologii badań, niepewności oszacowania czasu od wystąpienia zakażenia, wreszcie różnic w definicjach stanów łagodnego i umiarkowanego WZW C wynikających z zastosowania różnorodnych skali oceny zaawansowania włókienia (np. *Ishaka, METAVIR, Scheuera, Knodella i in.*). W zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analizach kosztów-żyteczności leczenia przeciwwirusowego w przebiegu WZW C oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami łagodnego, umiarkowanego WZW C oraz marskością wyrównaną opierały się zwykle na pojedynczych badaniach lub rejestrach pacjentów, bez uzasadnienia przyjętych źródeł danych. W opublikowanym badaniu wtórnym *Townsend 2011* dokonano krytycznego przeglądu struktury oraz danych wejściowych publikowanych modeli ekonomicznych, w szczególności oszacowań związanych z naturalną progresją choroby, w oparciu o wykonany przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących leczenia przeciwwirusowego WZW C. Zestawienie zakresu wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi, wykorzystywanych w publikowanych badaniach ekonomicznych, wskazuje na znaczną rozpiętość liczbowa oszacowań, utrudniając bezpośrednio porównanie wyników różnych analiz. O ile prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami za-

wansowanej choroby wątroby (niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczepienie wątroby, zgon z powodu zaawansowanej choroby wątroby) opierały się w większości badań na tych samych źródłach danych (co wynikało z bardzo ograniczonej ilości danych dotyczących progresji w późniejszych stadiach choroby) o tyle progresja choroby we wcześniejszych stadiach włóknienia była przedmiotem oceny wielu badań prognostycznych.

Wczesne stadia przewlekłego WZW C i marskość wyrównana

Mając na uwadze istotne znaczenie oszacowań prawdopodobieństw przejść między stanami włóknienia dla wyników kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego (Townsend 2011), jak również ograniczenia związane z oszacowaniami progresji WZW C w publikowanych modelach ekonomicznych, celem uzyskania możliwie najbardziej wiarygodnych i obiektywnych oszacowań parametrów wejściowych modelu przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych dotyczących naturalnej progresji WZW C w bazie Pubmed oraz w piśmiennictwie odnalezionych badań.

Podstawowe oszacowania prawdopodobieństw przejść między wczesnymi stadiami choroby (łagodne i umiarkowane WZW C, marskość wyrównana) wyznaczono w oparciu o badanie *Thein 2008*, odnalezione w ramach przeglądu badań wtórnych dotyczących naturalnej progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Uzasadnienie przyjętego źródła danych przedstawiono w poniższych punktach:

- Oszacowania opierały się na szerokim przeglądzie systematycznym badań prognostycznych dotyczących naturalnej progresji WZW C; do metaanalizy włączono 111 badań z udziałem n=33 121 chorych z przewlekłym zakażeniem HCV;
- Wyróżnienie w modelu metaregresji genotypu 1 jako czynnika ryzyka progresji umożliwiło oszacowanie specyficznych prawdopodobieństw przejść w grupie chorych z genotypami 1 i 4 HCV;
- Metodologia obliczenia prawdopodobieństw przejść z użyciem techniki Markowa największej wiarygodności nie wymagała założenia stałego ryzyka progresji dla poszczególnych stadiów włóknienia, umożliwiając bardziej realistyczne modelowanie naturalnego przebiegu choroby;
- Kompletność i aktualność przeglądu (publikacje anglo- i nieanglojęzyczne z okresu od stycznia 1990 do sierpnia 2007 roku; wyszukiwanie w bazach MEDLINE, EMBASE, PubMed, przegląd piśmiennictwa odnalezionych badań, kontakt z ekspertem w celu odnalezienia dodatkowej literatury).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, badanie *Thein 2008* uznano jako najbardziej obiektywne i wiarygodne źródło danych dotyczących wczesnej progresji włóknienia wątroby w przebiegu zakaże-

nia HCV u chorych z genotypem 1, umożliwiające kalkulację rocznych prawdopodobieństw przejść między następującymi stanami:

- łagodne → umiarkowane WZW C;
- umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby.

Oszacowania prawdopodobieństw w badaniu *Thein 2008* wyznaczono metodami Markowa największej wiarygodności oraz metaregresji, w oparciu o duży przegląd systematyczny publikowanych badań oceniających progresję włóknienia choroby w przebiegu przewlekłego WZW C. Do przeglądu włączono 111 badań obejmujących $n = 33\,121$ chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W analizie oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia zgodnie ze skalą METAVIR (np. przejście F1 → F2), przy czym do analizy włączano także wyniki przedstawione na innych skalach oceny włóknienia (m.in. na standardowej w Polsce skali Scheuera), przekształcane następnie na system oceny METAVIR. Z uwagi na istotną heterogeniczność oszacowań progresji włóknienia u chorych z WZW C obserwowaną w publikowanej literaturze, prawdopodobieństwa przejść wyznaczono w oparciu o metaanalizę badań pochodzących z przeglądu systematycznego (z wykorzystaniem modeli efektów stałych i losowych) oraz metaregresję, celem oceny wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki (metodyka badania, populacja, rok publikacji, odsetek mężczyzn, wiek w chwili zakażenia HCV, czas trwania zakażenia, odsetek chorych stosujących dożylnie narkotyki, transfuzja krwi lub produktów krwiopochodnych, nadużywanie alkoholu, genotyp, koinfekcja HIV, obecność HCV RNA).

W badaniu *Thein 2008* przedstawiono szereg oszacowań prawdopodobieństw przejść między kolejnymi stadiami włóknienia (F0-F4), w zależności m.in. od rodzaju badania (wszystkie badania, badania retrospektywne/przekrojowe, badania retrospektywno-prospektywne, badania w warunkach klinicznych) oraz badanej populacji (m.in. dawcy krwi, chorzy dializowani, kobiety, chorzy stosujący dożylnie narkotyki, pacjenci pediatryczni, chorzy po przeszczepie nerek, chorzy po transfuzji krwi). Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia, uzyskane w analizie wszystkich odnalezionych badań (bez względu na genotyp HCV) z zastosowaniem alternatywnych metod statystycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAVIR: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).

Przejście między stadiami włóknienia	Metaanaliza – model efektów stałych (średnia [95% CI])	Metaanaliza – model efektów losowych (średnia [95% CI])	Metaregresja – model efektów losowych (średnia [95% CI])
F0 → F1	0,109 (0,107; 0,110)	0,117 (0,104 0,130)	0,117 (0,107; 0,127)

Przejście między stadiami włóknienia	Metaanaliza – model efektów stałych (średnia [95% CI])	Metaanaliza – model efektów losowych (średnia [95% CI])	Metaregresja – model efektów losowych (średnia [95% CI])
F1 → F2	0,068 (0,067; 0,069)	0,085 (0,075; 0,096)	0,085 (0,078; 0,093)
F2 → F3	0,113 (0,110; 0,116)	0,120 (0,109; 0,133)	0,121 (0,112; 0,130)
F3 → F4	0,125 (0,120; 0,130)	0,116 (0,104; 0,129)	0,115 (0,107; 0,123)

Ponieważ w ostatecznym modelu metaregresji genotyp 1 wirusa stanowił istotny czynnik prognostyczny tempa progresji włóknienia (dla przejść F0 → F1 i F3 → F4), specyficzne dla kohorty chorych z genotypem 1 prawdopodobieństwa przejść oszacowano w oparciu o algorytm przedstawiony w publikacji *Thein 2008*. Zmienną zależną regresji stanowił logarytm prawdopodobieństwa przejścia między kolejnymi stanami włóknienia, natomiast czynnikami prognostycznymi w ostatecznym modelu były: czas trwania zakażenia HCV, rodzaj badania, płeć, genotyp 1, nadużywanie alkoholu, wiek w chwili zakażenia HCV, dożylne stosowanie narkotyków, transfuzja krwi. W zapisie formalnym:

$$\ln p(F_i \rightarrow F_{i+1}) = \alpha_0 + \sum_k \alpha_k \cdot x_k,$$

gdzie x_k – wartości czynników prognostycznych modelu, a α_k – odpowiadające im współczynniki regresji.

Oszacowane w modelu wartości współczynników regresji dla wyróżnionych zmiennych objaśniających wraz ze średnimi wartościami zmiennych spośród wszystkich badań włączonych do analizy, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).

Czynnik prognostyczny	Oznaczenie zmiennej	Wartość *	Współczynniki regresji α_i			
			F0 → F1	F1 → F2	F2 → F3	F3 → F4
Wyraz wolny	-	-	-2,0124	-1,5387	-1,6038	-2,2898
Czas trwania zakażenia HCV [lata]	x_1	17,5	-0,07589	-0,06146	-0,05939	-0,03694
Rodzaj badania [1 – przekrojowe / retrospektywne, 0 – retrospektywno-prospektywne]	x_2	1 - 100 badań, 0 – 11 badań	0,3247	-	-	-
Płeć [% mężczyzn]	x_3	62%	0,5063	-	-	-
Genotyp [% genotypu 1]	x_4	54%	0,4839	-	-	-0,4652
Nadużywanie alkoholu [% pacjentów]	x_5	19%	-	0,8001	0,4539	-
Wiek w momencie zakażenia HCV [lata]	x_6	25,5	-	-	0,0172	0,01689

Czynnik prognostyczny	Oznaczenie zmiennej	Wartość *	Współczynniki regresji α_i			
			F0 → F1	F1 → F2	F2 → F3	F3 → F4
Dożylne stosowanie narkotyków [% pacjentów]	x_7	41%	-	-	-	0,5963
Transfuzja krwi [% pacjentów]	x_8	31%	-	-	-	1,1682

* – średnie wartości z badań włączonych do analizy *Thein 2008*.

Przykładowo, roczne prawdopodobieństwo przejścia między stanami włóknienia F1 i F2 obliczano jako:

$$p(F1 \rightarrow F2) = e^{-1,5387 - 0,06146 \cdot \text{czas_trwania_HCV} + 0,8001 \cdot \text{odsetek_nadużyw_alkoholu}}$$

Z uwagi na brak szczegółowych danych z rejestru SMPT dotyczących rozkładu większości czynników prognostycznych modelu w populacji polskiej, prawdopodobieństwa progresji włóknienia dla chorych z genotypem 1 HCV obliczano z wykorzystaniem średnich wartości czynników prognostycznych we włączonych badaniach (zob. *Tabela 12*) z wyjątkiem zmiennej „genotyp”, dla której przyjęto wartość 1 (tj. proporcję chorych z genotypem 1 równą 100%). Uzyskane prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami włóknienia u chorych z genotypem 1 HCV wyniosły odpowiednio: 0,109 (F0 → F1), 0,085 (F1 → F2), 0,120 (F2 → F3) i 0,094 (F3 → F4). W szczególności, oszacowane ryzyko przejścia do stanu marskości ze stadium włóknienia F3 jest mniejsze od średnich wartości uzyskanych w *Thein 2008* dla łącznej populacji obejmującej chorych z różnymi genotypami (zob. *Tabela 11*), co wynika z faktu istotnego wpływu (wykazanego w jednoczynnikowej analizie regresji) genotypu 1 na spowolnienie progresji między rozważanymi stadiami (RR=0,59; *Thein 2008*).

Zgodnie z definicją histologiczną umiarkowanego WZW C i wyrównanej marskości w modelu, przejście ze stanu umiarkowanego WZW C do marskości wyrównanej jest tożsame z przejściem między stadiami włóknienia F3 i F4, zatem roczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wyrównanej u chorych z umiarkowanym WZW C wynosi:

$$p(\text{umiarkowane WZW C} \rightarrow \text{marskość}) = p(F3 \rightarrow F4) = 0,094.$$

Jako że zdefiniowany w modelu stan łagodnego WZW C obejmował stopnie włóknienia F0-F2 (zarówno w skali METAVIR i Scheuera), konieczne było obliczenie rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze zbiorczego stanu F0-F2 do stanu F3 (umiarkowane WZW C). Poniżej opisano kolejne etapy oszacowania tego prawdopodobieństwa.

Wyjściowy rozkład poszczególnych stadiów włóknienia u chorych z łagodnym WZW C (F0, F1, F2) zaczerpnięto z charakterystyki klinicznej chorych leczonych w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (*Aestimo 2012a*). Choć w warunkach polskiej praktyki ocenę włóknienia przeprowadza się

standardowo za pomocą skali Scheuera, zgodnie z założeniami analizy *Thein 2008* stadia zaawansowania F0-F4 wg skali Scheuera odpowiadają analogicznym stadiom METAVIR, w związku z czym przyjęto, że rozkład stadiów F0-F2 mierzony na obu skalach będzie zbliżony. Spośród 694 pacjentów podanych biopsji wątroby, 463 zdiagnozowano w łagodnym stadium włóknienia (F0-F2), przy czym stadium włóknienia F0 występowało u 30 chorych (6% osób z łagodnym WZW C), F1 – u 203 chorych (44%), a stadium F2 – u 230 pacjentów (50% chorych z łagodnym WZW C). Wyjściowy rozkład stanów włóknienia u chorych z łagodnym WZW C przedstawiono poniżej.

$$x_{rok\ 0} = [F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 0} = [6\% \ 44\% \ 50\% \ 0\%]$$

W oparciu o oszacowane powyżej roczne prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stanami zaawansowania włóknienia (F0 → F1, F1 → F2, F2 → F3) oraz zakładając, że w danym roku nie występuje redukcja stopnia zaawansowania a także progresja o więcej niż jeden poziom w danym roku, utworzono macierz przejść między poszczególnymi stanami:

$$P = \begin{bmatrix} \rightarrow & F0 & F1 & F2 & F3/4 \\ F0 & 0,891 & 0,109 & 0 & 0 \\ F1 & 0 & 0,915 & 0,085 & 0 \\ F2 & 0 & 0 & 0,880 & 0,120 \\ F3/4 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Mając dany wyjściowy wektor stanów oraz stałą w czasie macierz przejść P przeprowadzono symulację opartą na łańcuchu Markowa, gdzie rozkład chorych w poszczególnych stanach w kolejnych latach wyznaczano jako:

$$x_{rok\ n} = x_{rok\ (n-1)} \cdot P = x_{rok\ 0} \cdot P^n.$$

Symulację przeprowadzono do momentu wystąpienia stadium włóknienia F3 u co najmniej 50%, tj. do 11 roku. Rozkład przebywania w poszczególnych stanach włóknienia w kohorcie w tym punkcie czasowym wynosił:

$$[F0\ F1\ F2\ F3]_{rok\ 11} = [2\% \ 19\% \ 27\% \ 52\%].$$

Skumulowane 11-letnie prawdopodobieństwo przeżycia w łagodnym stopniu włóknienia (tj. przeżycia wolnego od progresji do stanu F3), wynoszące 48%, wyrażono jako funkcję rocznego hazardu progresji, zakładając stałe w czasie ryzyko progresji do stadium umiarkowanego WZW C (tj. wykładniczy rozkład czasu do progresji do stanu F3):

$$S(11\ lat) = e^{-\lambda \cdot 11} = 1 - 52\% = 48\% \Rightarrow e^{-\lambda} = (48\%)^{1/11}.$$

Ostatecznie, średnie roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu łagodnego WZW C (stadia włóknienia F0-F2) do umiarkowanego WZW C (stadium F3), obliczone ze standardowego wzoru analizy przeżycia, wynosi:

$$p(\text{\textit{łagodne}} \rightarrow \text{\textit{umiarkow. WZW C}}) = p(F0/2 \rightarrow F3) = 1 - e^{-\lambda} = 1 - (48\%)^{1/11} = 0,064.$$

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty z użyciem skrajnych oszacowań prawdopodobieństw przejść między stanami włóknienia wątroby, omówionych poniżej.

W wariantach minimalnych prawdopodobieństw wykorzystano oszacowania użyte w analizach przygotowanych dla NICE, specyficzne dla warunków brytyjskich (*Wright 2006, Shepherd 2007*), wynoszące odpowiednio 0,025 (łagodne \rightarrow umiarkowane WZW C) i 0,037 (umiarkowane WZW C \rightarrow marskość). Wartości te pochodzą z analizy kohorty obejmującej 373 chorych z łagodnym WZW C (w tym 109 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV), leczonych w szpitalu St. Mary's Hospital między 1990 a 2001 rokiem. Stany łagodnego i umiarkowanego włóknienia oraz marskości określano w oparciu o skalę Ishaka (odpowiednio: F0-F2, F3-F5 i F6).

Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości u chorych z umiarkowanym WZW typu C przyjęto na poziomie 0,135/rok. Oszacowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej leczenia przeciwwirusowego w Szwecji *Lidgren 2007* (pierwotne dane pochodzą z badania naturalnego przebiegu WZW C *Poynard 1997*; N=2235). Wartość 0,135 obliczono jako średnią z przedstawionych w *Lidgren 2007* prawdopodobieństw zależnych od płci (0,154 dla mężczyzn i 0,111 dla kobiet) ważoną odsetkami mężczyzn i kobiet w polskiej populacji zgodnie z wynikami analizy danych z ośrodków objętych rejestrem SMPT (55% mężczyzn; *Aestimo 2012a*). Prawdopodobieństwo przejścia z łagodnego do umiarkowanego stadium włóknienia w wariancie maksymalnym oszacowano na 0,081/rok, w oparciu o metodę zastosowaną w analizie podstawowej przy założeniu prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia F0-F3 równego 0,135 (*Lidgren 2007*; zob. powyżej).

Zaawansowana choroba wątroby – marskość niewyrównana i rak wątrobowokomórkowy

Prawdopodobieństwa przejść w późniejszych stadiach choroby (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy) szacowano na podstawie wyników badania *Fattovich 1997*, stanowiącego źródło danych dotyczących progresji choroby w zaawansowanych stanach WZW C w większości publikowanych badań ekonomicznych terapii przeciwwirusowej WZW C (*Grieve 2002, Grieve 2006, Salomon 2003, Shiell 1999, Bennett 1999, Kim 1997*), w szczególności w analizach przeprowadzonych na potrzeby agencji NICE (m.in. *Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*).

W badaniu *Fattovich 1997* oceniano chorobowość i śmiertelność u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby związaną z zakażeniem HCV. Do badania włączeni zostali chorzy, u których stan wyrównanej marskości potwierdzony został za pomocą biopsji, stwierdzono podwyższone stężenie ALT lub AST, brak koinfekcji HBV i HAV oraz innych chorób wątroby, jak również powikłań świadczących o rozwoju niewyrównanej marskości. Dane dotyczące historii naturalnej choroby zebrano w grupie 384 chorych hospitalizowanych w siedmiu europejskich ośrodkach medycznych. Średni okres obserwacji wynosił 61 [zakres: 6-153] miesięcy. W wyniku przeprowadzonej obserwacji obliczono, że pięcioletnie ryzyko rozwoju guza wątrobowokomórkowego wynosi 7%, a niewyrównanej marskości – 18%. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia chorych wyniosło 91% po pierwszych 5 latach oraz 79% w okresie 10 lat. W ocenie autorów uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi badaniami pokazującymi, że progresja choroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby występującą na tle zakażenia HCV jest procesem wolno postępującym.

Dane z badania *Fattovich 1997* posłużyły do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia niewyrównanej marskości u chorych z marskością bez dekompensacji czynności wątroby, prawdopodobieństwa raka wątrobowokomórkowego oraz ryzyka zgonu u chorych z HCC lub z marskością niewyrównaną. Szczegóły kalkulacji przedstawiono poniżej.

Pięcioletnie ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w populacji badania *Fattovich 1997* wyniosło 7%. Skumulowane prawdopodobieństwo 5-letnie przeliczono na okres roczny zakładając stałe ryzyko zdarzenia w czasie, tj. wg wzoru:

$$1 - (1 - 7\%)^{1/5} = 0,014.$$

Wartość tę użyto w modelu dla przejścia do stanu HCC zarówno ze stanu wyrównanej, jak i niewyrównanej marskości wątroby.

Analogicznie, 5-letnie ryzyko dekompensacji w badaniu *Fattovich 1997* u chorych z marskością wyrównaną wyniosło 18%, zatem ryzyko to w rocznym cyklu jest równe:

$$1 - (1 - 18\%)^{1/5} = 0,039.$$

Podobnie, oszacowane w badaniu *Fattovich 1997* pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych z marskością niewyrównaną było równe 50%, zatem prawdopodobieństwo roczne oszacowano jako:

$$1 - (1 - 50\%)^{1/5} = 0,13.$$

Spośród 29 chorych w badaniu *Fattovich 1997*, u których rozwinął się rak wątrobowokomórkowy, 17 osób zmarło w okresie do 19 miesięcy od momentu zdiagnozowania HCC. Zakładając stałe w czasie ryzyko zgonu (tj. wykładniczy rozkład czasu przeżycia u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym), ryzyko to obliczono w oparciu o podstawowe wzory analizy przeżycia:

$$p = 1 - e^{-\lambda} \text{ (gdzie } \lambda \text{ – roczny hazard zgonu), oraz}$$

$$S(t) = e^{-\lambda \cdot t}, \text{ przy czym}$$

$$1 - \left(\frac{17}{29}\right) = S\left(\frac{19}{12}\right) = e^{-\lambda \cdot \left(\frac{19}{12}\right)}.$$

Oszacowane roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi zatem:

$$p = 1 - \left(\frac{12}{29}\right)^{\frac{12}{19}} = 0,43.$$

Przeszczepienie wątroby

Prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby w zaawansowanej chorobie wątroby oraz śmiertelność chorych po wykonanym przeszczepieniu oszacowano specyficznie dla warunków polskich, wykorzystując dostępne krajowe dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.

Ponieważ w publikowanej literaturze nie zidentyfikowano danych dotyczących częstości wykonania przeszczepienia wątroby u chorych z WZW typu C i pierwotnym rakiem wątroby (z ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) w Polsce, w celu oszacowania tego prawdopodobieństwa wykonano wyszukiwanie danych dotyczących liczby wykonanych w Polsce transplantacji wątroby u chorych z HCC i współistniejącą wiremią HCV oraz liczby wszystkich pacjentów z HCC i HCV. Dodatkowo w ramach badania ankietowego dotyczącego epidemiologii i leczenia przewlekłego WZW C zebrano oszacowania polskich ekspertów klinicznych dotyczące rozważanego parametru (*Aestimo 2012c*).

Liczbę wykonanych przeszczepień wątroby z powodu HCC na tle zakażenia HCV oszacowano na podstawie najnowszych dostępnych danych publikowanych w biuletynie informacyjnym Poltransplantu (*Poltransplant 2010*, *Poltransplant 2013*). W 2009 r. na przeszczep wątroby oczekiwało w Polsce 441 osób zakwalifikowanych w 6 ośrodkach transplantacyjnych. Rak wątrobowokomórkowy w przebiegu zakażenia wirusem HCV lub HCV i HBV stanowił wskazanie do leczenia przeszczepieniem wątroby wśród 21 pacjentów, co stanowiło 4,8% wszystkich zakwalifikowanych chorych (*Poltransplant 2010*). W roku 2012 wykonano 314 przeszczepień wątroby od zmarłych dawców i 14 od dawców żywych, łącznie 328 (*Poltransplant 2013*).

Zakładając jednakowy rozkład wskazań do przeszczepienia wątroby wśród pacjentów oczekujących na transplantację oraz wśród pacjentów, u których wykonano zabieg, liczbę osób z HCC i współistniejącym zakażeniem HCV, u których wykonano przeszczepienie wątroby, oszacowano jako 4,8% z 328 = 16 chorych.

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęściej występującą (około 85-90%) postacią pierwotnych nowotworów wątroby (*El-Serag 2007, Potemski 2009, Krawczyk 2008*). Według najnowszych dostępnych danych zawartych w statystykach epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2009 na pierwotnego raka wątroby (kod ICD10 – C22) zachorowało 1 381, a zmarło 1 941 osób. Szacowana liczba zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w Polsce, przy założeniu, że HCC stanowi 87,5% wszystkich rozpoznań nowotworów wątroby (średnia z zakresu 85-90%), wynosi 1 208 rocznie.

HCC na ogół rozwija się na podłożu marskości, która w naszym regionie geograficznym najczęściej spowodowana jest przez przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub B (*Bosch 2004, Gutkowski 2010, Małkowski 2008, Szurowska 2011*). Dane dotyczące odsetków pacjentów z HCC rozwijającym się na tle zakażenia HCV pochodzą z szybkiego przeglądu literatury. Wyszukiwanie ograniczono do populacji europejskiej ze względu na fakt, iż zarówno częstość zachorowań na HCC, jak i zakażeń wirusem przewlekłego zapalenia wątroby typu C zależy od strefy geograficznej (dla Europy wskaźniki te należą do najniższych), co związane jest z różnym występowaniem czynników etiologicznych (*Bosch 2004, Małkowski 2008*). Dane zebrane z odnalezionych publikacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.

Badanie	Kraj	Odsetek chorych z współistniejącym HCC i HCV	Liczba pacjentów z HCC	W tym pacjenci z HCV
<i>Bréchet 1998</i>	Europa	40,1%	461	185
<i>Bruix 1989</i>	Hiszpania	75%	96	72
<i>Colombo 1989</i>	Włochy	65%	132	86
<i>El-Refaie 1996</i>	Anglia	24%	66	16
<i>Franceschi 2006</i>	Włochy	65%	229	149
<i>Goeser 1994</i>	Niemcy	26%	81	21
<i>Kubicka 2000</i>	Niemcy	26,9%	280	72 [^]
<i>Kuper 2000</i>	Grecja	15,6%	333	52
<i>PPPZ 2011*</i>	Europa	60%		bd.

Badanie	Kraj	Odsetek chorych z współistniejącym HCC i HCV	Liczba pacjentów z HCC	W tym pacjenci z HCV
Ruiz 1992	Hiszpania	63%	70	44
Średnia		46%		

^ – obliczono na podstawie dostępnych danych;

* – prezentacja Pilotażowego Programu Profilaktyki Zakażeń HCV – STOP!HCV – brak źródła danych;

bd. – brak danych.

Ze względu na brak danych dla populacji polskiej oraz biorąc pod uwagę dużą rozpiętość publikowanych wartości, w analizie podstawowej odsetek chorych z HCC na tle zakażenia HCV obliczono jako średnią arytmetyczną z wartości raportowanych w odnalezionych badaniach, wynoszącą 46%. Szacowana w oparciu o przedstawione dane liczba chorych z HCC i współistniejącą wiremią HCV w Polsce wynosi 46% z 1 208, to jest 556 osób/rok. Z uwagi na brak danych dotyczących chorobowości raka wątrobowokomórkowego, powyższe oszacowania opierają się na zachorowalności. Biorąc pod uwagę krótkie oczekiwane przeżycie chorych z nowotworami wątroby (potwierdzone danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów, zgodnie z którymi liczba zgonów przewyższa liczbę nowych zachorowań) założono, że dane dotyczące zapadalności stanowią akceptowalne przybliżenie rocznego rozpowszechnienia HCC. Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC i HCV, obliczone jako iloraz liczby chorych, u których wykonano przeszczep z powodu HCC rozwijającego się na tle zakażenia HCV oraz szacowanej liczby wszystkich pacjentów ze współistnieniem HCC i HCV, wynosi 16/556, tj. 3%.

Celem potwierdzenia uzyskanych oszacowań, w ramach ankiety dotyczącej epidemiologii i leczenia w Polsce chorych na przewlekłe WZW typu C, przeprowadzonej wśród polskich ekspertów na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®, zadano pytanie: „U jakiego odsetka chorych z rakiem wątrobowokomórkowym w przebiegu WZW C, rocznie wykonuje się przeszczepienie wątroby?”. Uzyskane odpowiedzi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

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

Średnia	3%
---------	----

Uśredniając dane ilościowe przedstawione przez ekspertów obliczono, że odsetek chorych, u którego wykonuje się w Polsce transplantacje wątroby z powodu HCC ze współistniejącym HCV wynosi 3%. Oznacza to, że przyjęta w analizie wartość prawdopodobieństwa jest zgodna z wartościami uzyskanymi od ekspertów klinicznych w odpowiedzi na zadane pytanie ankietowe.

W opinii większości polskich ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym dotyczącym epidemiologii i leczenia przewlekłego WZW typu C (*Aestimo 2012c*), prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby wśród chorych z niewyrównaną marskością wątroby w przebiegu WZW C jest niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów w Polsce leczonych z powodu niewyrównanej marskości wątroby na tle zakażenia HCV.

[Redacted text]

[Redacted text] Oszacowanie to przyjęto w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej.

Prawdopodobieństwa zgonu u chorych po przeszczepieniu wątroby obliczono na podstawie danych dotyczących wyników leczenia przeszczepieniem narządów w latach 1998-2012 roku w Polsce, przedstawionych w najnowszym biuletynie informacyjnym Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” (*Poltransplant 2013*). Zbiornicze wyniki przeszczepiania wątroby od zmarłych dawców (liczba wykonanych przeszczepień = 2 489), obliczone na dzień 31 grudnia 2012 r., przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki przeszczepienia wątrób (n=2 489) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (*Poltransplant 2013*).

Przeżycie	Liczba biorców objętych obserwacją	Liczba zbadanych biorców	Przeżycie biorcy	% przeżycia biorcy
3 mies.	2 473	2 422	2 122	87,6%
12 mies.	2 224	2 179	1 836	84,3%
36 mies.	1 719	1 679	1 323	78,8%
60 mies.	1 274	1 241	943	76,0%
120 mies.	362	344	231	67,2%

Prawdopodobieństwo zgonu w roku wykonania przeszczepienia jest wyższe w stosunku do kolejnych lat, co spowodowane jest przede wszystkim śmiertelnością okołoperacyjną (w ciągu pierwszych 90 dni po przeszczepie). Z tego względu ryzyka zgonu szacowano oddzielnie dla roku wykonania przeszczepu oraz kolejnych lat od przeprowadzenia transplantacji.

Przeżywalność 12-miesięczna polskich chorych poddanych przeszczepieniu wątroby wynosi 84,3%, zatem prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku po przeszczepie jest równa:

$$p_{zgon (rok 1)} = 1 - 84,3\% = 0,157.$$

Roczne ryzyko zgonu w kolejnych latach po przeszczepieniu wątroby obliczono poprzez dopasowanie funkcji wykładniczej do danych obserwacyjnych Poltransplantu (prawdopodobieństw przeżycia w 2, 4 i 9 roku, licząc od 2 roku po przeszczepieniu; zob. Tabela 15) w programie Microsoft Excel. Dopasowania funkcja miała postać $S(t) = e^{-0,02564 \cdot t}$, zatem roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi:

$$p_{zgon (rok 2+)} = 1 - e^{-0,02564} = 0,025.$$

Przegląd analiz ekonomicznych

Przegląd danych dotyczących naturalnej progresji przewlekłego WZW typu C uzupełniono o zestawienie prawdopodobieństw przejść użytych w analizach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby wcześniejszego raportu dla innego leku Wnioskodawcy, produktu Incivo® (zob. **Tabela 16**). Dane z badań ekonomicznych posłużyły m.in. do określenia zakresów wartości parametrów modelu w analizie wrażliwości.

Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.

Badanie:	Ze stanu: Do stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia										
		Łagodne WZW C	Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość		HCC		Przeszczep (I rok)	Przeszczep (2+ rok)	
		Umiarkowane WZWC	Wyrównana marskość	Niewyrównana marskość	HCC	HCC	Przeszczep	Zgon	Przeszczep	Zgon	Zgon	Zgon
Bernfort 2006										60%		
Bennett 1997							3,1%					
Buti 2000												
Sennfält 2001												
Buti 2005		4,1%					2%					
Siebert 2003				0,4%	1,5%	b.d.	68%	40%			21%	5,7%
Siebert 2005			7,3%	1,1% *			40%	13% *		86%		
Siebert 2009				2,5%			2,2%	33% #				
Fonseca 2009								11%		b.d.		
Garcia-Contreras 2006		b.d.					1,023%					
Lin 2006		b.d.					3,1%				10%	
Ishida 2004		4,1%			7,9%	7,9%	b.d.			30%	b.d.	b.d.
Gerkens 2007a		6,6%	6,6%	3,9%	1,4%	1,4%	3,1%	12,9%		42,7%	21%	5,7%
Grieve 2006		2,5%	3,7%				b.d.	13%		43%	b.d.	b.d.
Hornberger 2006		b.d.	b.d.	4%	2,1%	2,1%	3,1%	21,8%		78% (1 rok)	13,7%	5,2%

Badanie:	Ze stanu: Do stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia														
		Łagodne WZWC		Umiarkowane WZWC		Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość			HCC		Przeszczep (I rok)	Przeszczep (2+ rok)		
		Umiarkowane WZWC		Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość	HCC	HCC	Przeszczep	Zgon	Przeszczep	Zgon	Zgon	Zgon		
												30% (2+ rok)				
Salomon 2003	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70	≥80										
	K	2,8%	6,5%	11,4%	15,4%	21%	#		b.d.	b.d.	30,6%		43,3%	b.d.	b.d.	
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%											
Shepherd 2004		b.d.		1%			1,6%	1,6%	*	b.d.		1%	75%	80%	b.d.	b.d.
Lidgren 2007	K	11,1%				#										
	M	15,4%														
Sullivan 2004																
Younossi 1999						3,9%										
Annemans 2004		b.d.		7,3% ^{##}			1,4%					12,9%	42,7%	21%	5,7%	
Orlewska 2003								1,4%		3,1%						
Gerkens 2007	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70	≥80										
	K	1,57%	3,64%	6,38%	8,62%	11,76%	#									
	M	3,02%	7%	12,38%	16,86%											
Yeh 2007	wiek	40-49	50-59	60-69	≥70		0,4%									
	M	5,4%	12,5%	22,1%	30,1%		1,1%	*	2,1%				43,3%	14%	5%	
Shepherd 2007		2,5%		3,7%			3,9%	1,4%				2%	13%	43%	21%	5,7%

Badanie:	Ze stanu: Do stanu:	Prawdopodobieństwa przejścia																					
		Łagodne WZW C			Umiarkowane WZWC			Wyrównana marskość		Niewyrównana marskość			HCC		Przeszczep (I rok)	Przeszczep (2+ rok)							
		Umiarkowane WZWC			Wyrównana marskość			HCC	HCC	Przeszczep p	Zgon	Przeszczep p	Zgon	Zgon	Zgon								
<i>Grieve 2002</i>		6%			6%			4%	b.d.	1%	3%	\$		\$	b.d.	b.d.							
<i>Wong 1999</i>		4,1%			7,3%			0,4% - 2,5% *	1,5%	1,5%	3,1%	b.d.		b.d.	b.d.	b.d.							
<i>Kim 1997</i>		1%; 10% ^{##}			4%					3%	b.d.	10%		80%	6,9%								
<i>Dusheiko 1995</i>		1,05%; 2,21% ^{##}			5%						20%	5% (min); 13% (max)			20% ^{\$\$}								
<i>Grishchenko 2009</i>	wiek	30	40	50	30	40	50	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.							
	HCV1	1,5%	2,3%	3,5%	2,1%	3,2%	4,8%										b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	non-HCV1	2,2%	3,3%	4,9%	3%	4,6%	6,9%																
<i>Wright 2006</i>		2,5%			3,7%			4%	1,4%		2%	13%	2%	43%	15%	3%							
<i>Shiell 1999</i>		20% [^] ^{##}			b.d.			b.d.		1,4%	b.d.	b.d.	b.d.	100% ^{\$\$}	b.d.	b.d.							

* – stan niewyrównanej marskości rozbity na epizody (kolejne wiersze): encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze oporne oraz wrażliwość na działanie diuretyków;

** – prawdopodobieństwo zgonu w I roku i kolejnych latach (kolejne pozycje w wierszu), podane w rozbiciu na epizody niewyrównanej marskości (kolejne wiersze);

– prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami skali METAVIR, aż do stanu marskości;

– w badaniu nie podzielono WZW C na postać łagodną i umiarkowaną;

\$ – statystyki *UK Government Actuarys Department*;

\$\$ – prawdopodobieństwo zgonu w okresie do dwóch lat od zdarzenia;

^ – prawdopodobieństwo dla okresu 20 lat;

b.d. – brak danych;

HCC – rak wątrobowokomórkowy (z ang. *Hepatocellular Carcinoma*);

K / M – kobiety / mężczyźni.

Publikowane modele ekonomiczne wykorzystywały różnorodne źródła oszacowań naturalnego przebiegu choroby po nieskutecznej (lub braku) terapii przeciwwirusowej. Z uwagi na znacznie większą dostępność danych dotyczących progresji WZW C we wczesnych stadiach zaawansowania, prawdopodobieństwa przejść między łagodnym, umiarkowanym WZW C oraz marskością wyrównaną oparte były często na lokalnych danych, uwzględniały dodatkowe czynniki (wiek, płeć, genotyp), a zakres rozważanych wartości był szeroki. Trudność w bezpośrednim porównaniu prawdopodobieństw w poszczególnych badaniach wynika także z różnych definicji stanów zdrowotnych w poszczególnych modelach (np. brak podziału przewlekłego WZW C na stadium lekkie i umiarkowane, posługiwanie się różnymi skalami oceny stopnia włóknienia, np. METAVIR lub Ishaka) oraz różnych charakterystyk wyjściowych chorych. Z kolei prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanych stadiach WZW C w odnalezionych modelach były generalnie zbliżone i w większości opierały się na tych samych pierwotnych danych źródłowych (*Fattovich 1997* dla ryzyka wystąpienia oraz śmiertelności HCC i marskości niewyrównanej; *Bennett 1997* dla ryzyka zgonu po przeszczepieniu wątroby). W kilku analizach ekonomicznych, najczęściej opartych na strukturze modelu *Bennett 1997*, stan marskości niewyrównanej dzielono dodatkowo na najważniejsze manifestacje kliniczne dekompensacji czynności wątroby (wodobrzusze, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia wątrobowa), co wiązało się z koniecznością szacowania większej liczby prawdopodobieństw.

Podsumowując, przyjęte w modelu ekonomicznym symeprewiru oszacowania związane z progresją WZW C są spójne z publikowanymi analizami kosztów-efektywności leczenia przeciwwirusowego i opierają się na wiarygodnych badaniach klinicznych odpowiadających rozważanemu problemowi zdrowotnego. Prawdopodobieństwa przejść między stanami łagodnego, umiarkowanego WZW i stabilną marskością obliczono w oparciu o publikowany szeroki przegląd systematyczny z metaanalizą i metaregresją 111 badań dotyczących naturalnej progresji choroby obejmujących ponad 33 tysiące chorych na przewlekłe WZW typu C. Ryzyko wystąpienia oraz śmiertelność w przebiegu raka wątrobowokomórkowego lub marskości niewyrównanej pochodziły z najczęściej wykorzystywanego źródła danych w publikowanych analizach ekonomicznych, w tym modelach ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego przygotowanych przez NICE. Prawdopodobieństwa związane z przeszczepieniami wątroby oparto na najnowszych polskich danych Centrum Koordynacyjnego Poltransplantu.

1.5.2.7 Umieralność z dowolnej przyczyny

Jak wspomniano w poprzednich podrozdziałach, poza zwiększonym ryzykiem zgonu związanego z powikłaniami zaawansowanego WZW C (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy, stan po przeszczepieniu wątroby; zob. *Tabela 10*), w każdym stanie zdrowotnym modelu uwzględniono

umieralność z innych przyczyn. Prawdopodobieństwo to założono na poziomie ryzyka zgonu w populacji ogólnej (analogicznie jak np. w modelu *Wright 2006*) i zaczerpnięto z zależnych od wieku i płci tablic trwania życia ludności w Polsce w 2013 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2014*). Przyjęte w modelu ryzyka dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli.

Tabela 17. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (GUS 2014).

Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00496	0,00418	34	0,00154	0,00045	68	0,03056	0,01365
1	0,00027	0,00026	35	0,00168	0,00050	69	0,03262	0,01473
2	0,00022	0,00019	36	0,00185	0,00055	70	0,03489	0,01595
3	0,00017	0,00013	37	0,00203	0,00061	71	0,03741	0,01735
4	0,00014	0,00010	38	0,00224	0,00069	72	0,04022	0,01899
5	0,00012	0,00009	39	0,00247	0,00077	73	0,04337	0,02094
6	0,00011	0,00008	40	0,00272	0,00086	74	0,04689	0,02327
7	0,00011	0,00008	41	0,00299	0,00097	75	0,05084	0,02604
8	0,00011	0,00008	42	0,00329	0,00109	76	0,05523	0,02933
9	0,00011	0,00009	43	0,00362	0,00122	77	0,06008	0,03317
10	0,00012	0,00010	44	0,00399	0,00138	78	0,06542	0,03760
11	0,00013	0,00011	45	0,00440	0,00155	79	0,07124	0,04266
12	0,00015	0,00013	46	0,00486	0,00174	80	0,07755	0,04833
13	0,00018	0,00015	47	0,00537	0,00195	81	0,08436	0,05462
14	0,00024	0,00018	48	0,00595	0,00219	82	0,09166	0,06154
15	0,00033	0,00021	49	0,00659	0,00244	83	0,09949	0,06908
16	0,00047	0,00023	50	0,00729	0,00273	84	0,10785	0,07725
17	0,00065	0,00025	51	0,00805	0,00304	85	0,11678	0,08607
18	0,00080	0,00026	52	0,00887	0,00337	86	0,12633	0,09560
19	0,00091	0,00025	53	0,00976	0,00374	87	0,13650	0,10585
20	0,00097	0,00024	54	0,01070	0,00415	88	0,14737	0,11690
21	0,00099	0,00023	55	0,01170	0,00458	89	0,15899	0,12883
22	0,00100	0,00022	56	0,01277	0,00505	90	0,17131	0,14157

Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu		Wiek	Prawdopodob. zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
23	0,00101	0,00022	57	0,01390	0,00556	91	0,18456	0,15545
24	0,00101	0,00022	58	0,01509	0,00610	92	0,19857	0,17024
25	0,00102	0,00023	59	0,01635	0,00668	93	0,21336	0,18597
26	0,00103	0,00024	60	0,01768	0,00729	94	0,22890	0,20262
27	0,00105	0,00026	61	0,01906	0,00794	95	0,24522	0,22019
28	0,00108	0,00027	62	0,02050	0,00863	96	0,26228	0,23868
29	0,00113	0,00030	63	0,02200	0,00935	97	0,28008	0,25805
30	0,00118	0,00032	64	0,02355	0,01011	98	0,29860	0,27829
31	0,00124	0,00034	65	0,02517	0,01091	99	0,31781	0,29936
32	0,00132	0,00037	66	0,02686	0,01176	100	0,33768	0,32120
33	0,00142	0,00041	67	0,02865	0,01267	101+	Założono jak dla 100 r.ż.	

Umieralność z dowolnej przyczyny, przyjęta na poziomie populacji ogólnej, była jednakowa we wszystkich stanach modelu i zależała jedynie od aktualnego wieku pacjentów i rozkładu płci w kohorcie.

1.5.2.8 *Użyteczności stanów zdrowia*

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym symeprewiru, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Łagodne WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Umiarkowane WZW C (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Wyrównana marskość wątroby (w okresie leczenia przeciwwirusowego);
- Łagodne WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym);
- Umiarkowane WZW C (po leczeniu przeciwwirusowym);
- Wyrównana marskość wątroby (po leczeniu przeciwwirusowym);
- SVR z łagodnego WZW C;
- SVR z umiarkowanego WZW C;
- SVR z marskości wątroby;

- Niewyrównana marskość wątroby;
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC);
- Przeszczep wątroby (rok wykonania zabiegu);
- Stan po przeszczepieniu wątroby;
- Zgon.

1.5.2.8.1 Przegląd systematyczny

Wykonany przegląd stanowi aktualizację przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej produktu leczniczego Incivo® (telaprewir) – innego leku przeciwwirusowego, wytwarzanego przez Wnioskodawcę stosowanego w leczeniu pWZW C. Analiza, stanowiąca element wniosku o objęcie refundacją leku Incivo®, została zweryfikowana przez AOTM w 2012 r. (AOTM-RK-4351-1/2012).

Celem zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących użyteczności chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C wykonano szybki przegląd literatury w bazie Medline przez PubMed, w ramach którego odnaleziono publikację *McLernon 2008*, będącą aktualnym systematycznym przeglądem pierwotnych badań dotyczących oceny użyteczności stanów zdrowotnych występujących w różnych chorobach wątroby, w tym w WZW typu C. W ramach wykonanego przez autorów publikacji przeglądu przeszukano medyczne bazy danych od roku 1966 do września 2006, w wyniku czego odnaleziono 10 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowotnych dla WZW C.

Przegląd *McLernon 2008* zaktualizowano o najnowsze badania dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych w WZW C, wykonując w tym celu dodatkowy przegląd systematyczny w bazach danych Medline przez PubMed, EmBase, Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD), poczynając od września 2006, w oparciu o strategię wyszukiwania przedstawione przez autorów publikacji *McLernon 2008*, zaadaptowane do poszczególnych baz literatury medycznej. Zastosowane strategię dla każdej z użytych baz danych przedstawiono kolejno w tabelach. Wyszukiwanie pierwotne przeprowadzono 28 lutego 2012 r.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	"liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis"
2	"utility\$" OR "cost effective\$"
3	"Quality of life"

Nr	Zapytania (kwerendy)
4	#1 AND #2 AND #3
5	"Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utilit\$ Index"
6	liver
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7 Limits: Publication Date from 2006/09/01 to 2012/02/28

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	'liver disease'/exp OR 'liver'/exp OR 'hepatitis'/exp OR 'cirrhosis'/exp AND [embase]/lim
2	'utility' OR 'cost effective' AND [embase]/lim
3	'quality of life'/exp AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	'euroqol' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'sf-6d' OR 'sf6d' OR 'qwb' OR 'health utilit\$ index' AND [embase]/lim
6	'liver'/exp AND [embase]/lim
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7 AND [2006-2012]/py

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	"liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis":ti,ab,kw
2	"utility" OR "cost effective"
3	"Quality of life"
4	(#1 AND #2 AND #3)
5	"Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utility Index"
6	liver
7	(#5 AND #6)
8	(#4 OR #7)

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	(("liver disease" OR "liver" OR "hepatitis" OR "cirrhosis") AND ("utility\$" OR "cost effective\$") AND ("Quality of life")) OR (("Euroqol" OR "EQ-5D" OR "EQ5D" OR "SF-6D" OR "SF6D" OR "QWB" OR "Health Utilit\$ Index") AND (liver))

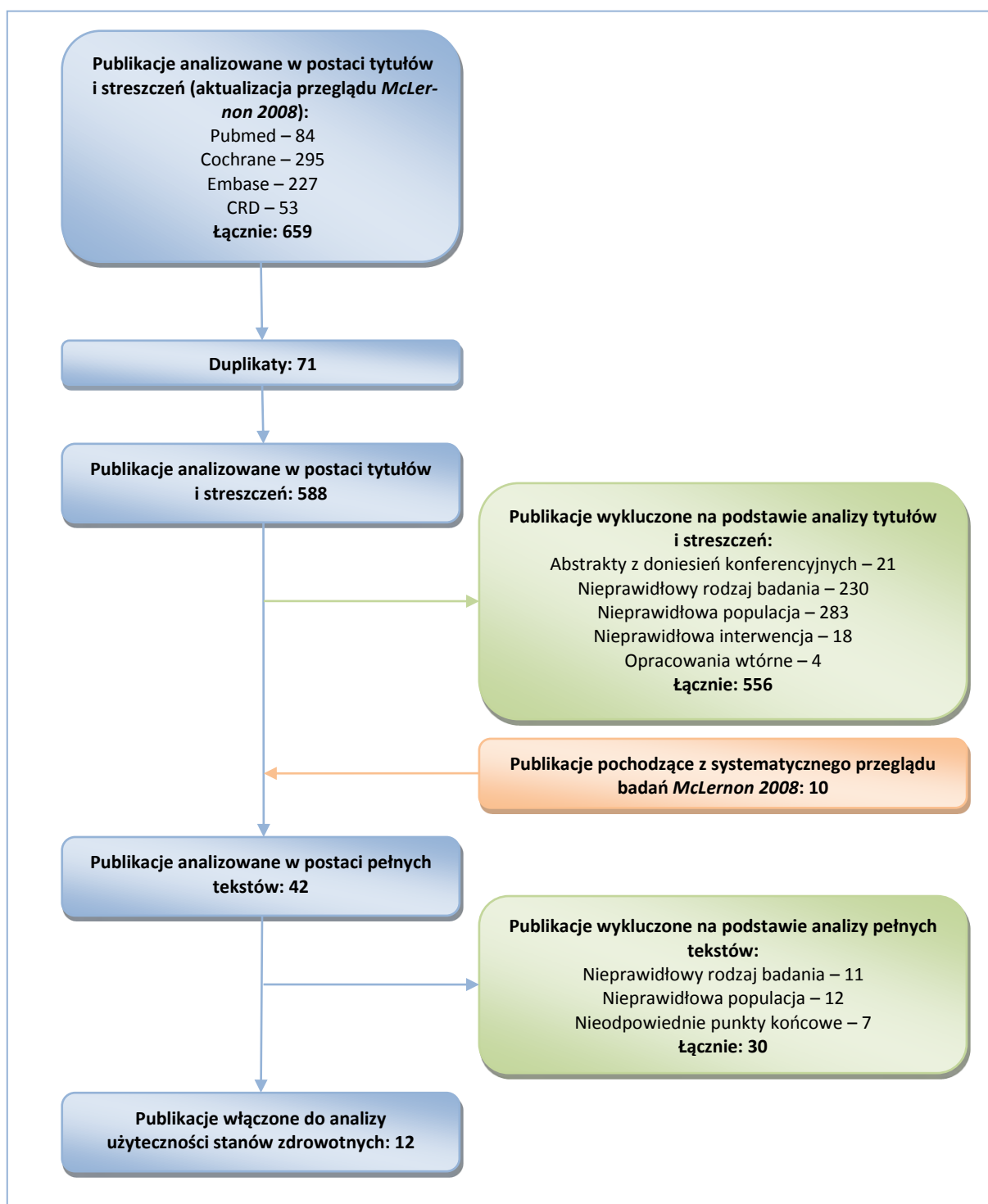
Poszukiwano badań, w których pomiarów użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, dla zdefiniowanych w niniejszym modelu stanów zdrowotnych występujących w przebiegu WZW C. Nie włączano publikacji przeglądowych, oraz badań, w których opisane użyteczności nie zostały oryginalnie obliczone, lecz jedynie przytoczone lub zaczerpnięte z danych literaturowych. Wykluczono również badania, w których nie podano końcowych indeksów użyteczności, nie wyróżniono poszczególnych stanów zdrowotnych lub też użyteczności obliczono u pacjentów z koinfekcją wirusa HIV.

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 84 trafień w bazie Medline, 295 trafienia w bazie The Cochrane Library, 195 trafień (+ 32 duplikatów) w bazie Embase oraz 31 trafień (+ 22 duplikaty) w bazie CRD. Do analizy włączono również 10 badań zidentyfikowanych w publikacji *McLernon 2008*.

Przeanalizowano tytuły i abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia. Ostatecznie do analizy włączono 12 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (*Björnsson 2009, Chong 2003, Dusheiko 1995, Hsu 2009, Hsu 2012, John-Baptiste 2009, Lidgren 2007, Sherman 2004, Siebert 2001, Siebert 2003, Wong 1998, Wright 2006*).

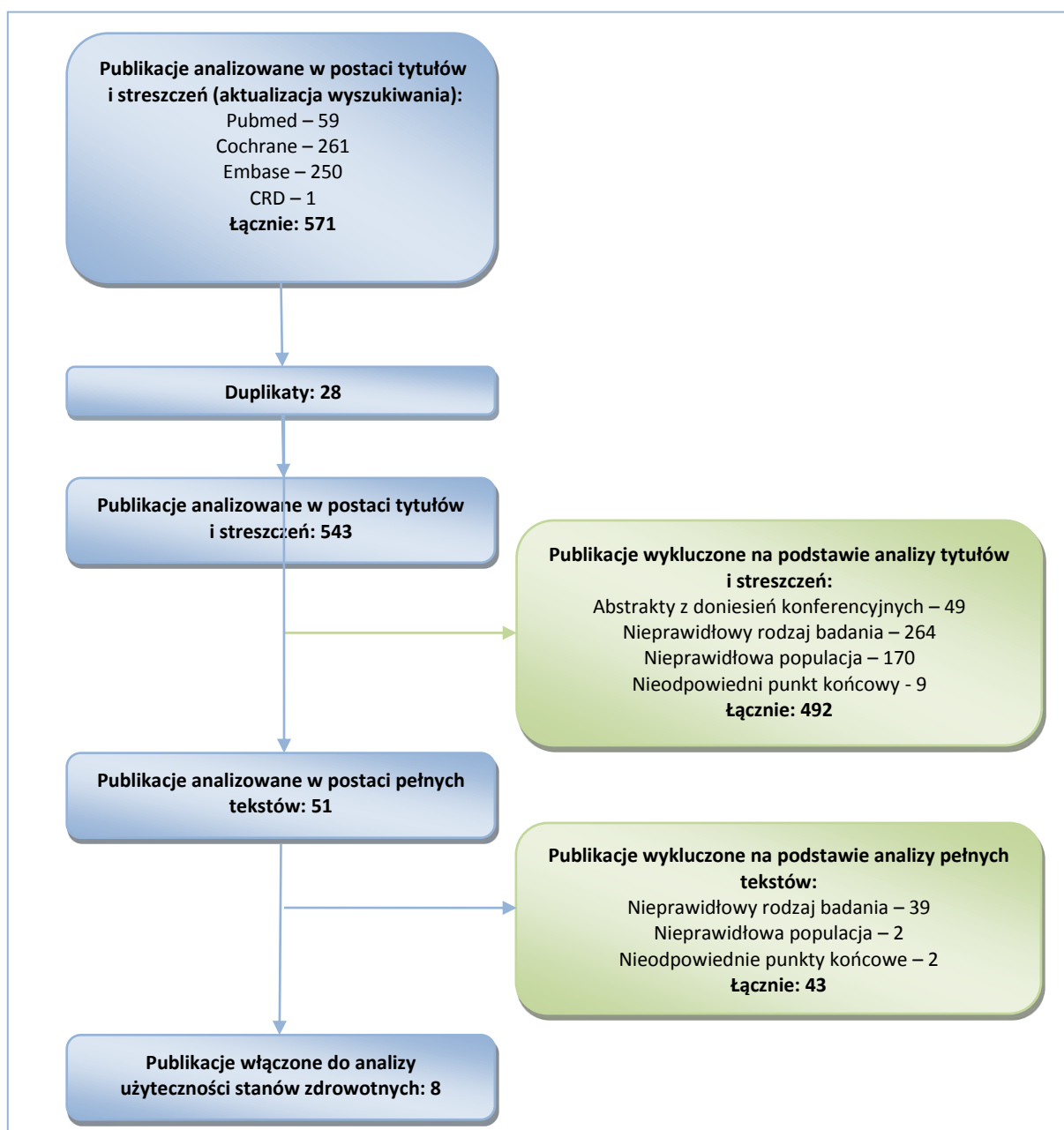
Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie pierwotne.



W dniu 15 grudnia 2014 roku została wykonana aktualizacja wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Na poniższym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces aktualizacji wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – aktualizacja wyszukiwania.



W wyniku aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano 571 publikacji (w tym 28 duplikatów), z czego kryteria włączenia do przeglądu spełniło dodatkowo 8 publikacji: *El Khoury 2014*, *Stepanova 2014* (dodatkowo abstrakt konferencyjny: *Younossi 2013*), *Younossi 2014*, *Turnes 2013*, *Samp 2014*, *Sherman 2013* oraz *Scalone 2013* (patrz: Tabela 22).

Poniżej zamieszczono krótki opis badań włączonych do analizy w wyniku pierwotnego wyszukiwania.

Publikacja *Wright 2006*, będąca raportem HTA dotyczącym leczenia przeciwwirusowego w warunkach brytyjskich, zawiera ocenę ekonomiczną terapii interferonem α w skojarzeniu z rybawiryną

w porównaniu z brakiem leczenia u chorych z łagodnym WZW C. Na potrzeby analizy kosztów-żyteczności wśród pacjentów będących na różnych etapach zaawansowania WZW typu C przeprowadzono ocenę, opartą na preferencjach, jakości życia związanej ze zdrowiem, stosując do tego celu kwestionariusz *EuroQol 5 dimension* (EQ-5D). Dla stanu łagodnego WZW C badanie użyteczności przeprowadzono równoległe z badaniem RCT (*UK Mild HCV trial*) na grupie 182 pacjentów (130 wypełniło kwestionariusze na wszystkich etapach badania). Dla stanu umiarkowanego WZW C i marskości przeprowadzono oddzielne badanie obserwacyjne w grupie 302 pacjentów; ze względu na zbyt małą próbę pacjentów reprezentujących stany niewyrównanej marskości i raka wątrobowokomórkowego, wartości użyteczności dla tych stanów zaczerpnięto z badania *Ratcliffe 2002*, z którego pochodzą również wartości użyteczności dla stanu po przeszczepieniu wątroby.

W badaniu *Chong 2003* oceniono użyteczności bezpośrednio u chorych zarażonych wirusem HCV stosując alternatywne techniki pomiarowe: *Visual Analog Scale* (VAS), metodę loterii (*Standard Gamble*; SG) oraz kwestionariusze *Health Utility Index Mark 3* (HUI 3) i *EuroQol Index* (EQ_{Index}). 193 pacjentów biorących udział w badaniu sklasyfikowano na podstawie stopnia zaawansowania choroby. W ten sposób wyróżniono 7 stanów zdrowotnych, dla których dokonano pomiaru użyteczności: 1) brak biopsji (lub biopsja bez oznak marskości wykonana ponad 2 lata przed badaniem), 2) łagodna i umiarkowana postać WZW C, 3) wyrównana marskość wątroby, 4) niewyrównana marskość, 5) rak wątrobowokomórkowy (HCC), 6) przeszczep wątroby oraz 7) SVR po terapii IFN ± RBV. Ze względu na brak różnic w wartościach użyteczności u pacjentów, u których przeszczep wątroby wykonany był w czasie dłuższym lub krótszym niż 1 rok od pomiaru użyteczności, obie te grupy przedstawiono łącznie.

W publikacji *Dusheiko 1995* zaprezentowano jedno z pierwszych badań dotyczących oceny kosztów-efektywności leczenia interferonem alfa chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C. Użyteczności zastosowane w badaniu oszacowano arbitralnie na podstawie oceny klinicznej dla 4 zdefiniowanych stanów zdrowotnych: 1) zaawansowane stadia choroby, 2) marskość, 3) przewlekłe WZW oraz 4) wyleczona infekcja.

W badaniu *Sherman 2004* ocenę użyteczności stanów zdrowotnych przeprowadzono przy pomocy bezpośrednich metod pomiaru: skalowania (RS), handlowania czasem (TTO) i loterii (SG). 124 pacjentów z HCV zostało przebadanych przez jednego doświadczonego badacza. Dane pacjentów z koinfekcją HIV oraz chorych po przeszczepie wątroby analizowano oddzielnie. Użyteczności oszacowano dla następujących stanów zdrowotnych: 1) biopsja wątroby bez oznak marskości, 2) biopsja wątroby potwierdzająca marskość, 3) wyrównana marskość z normalnym lub zbliżonym do normalnego stężeniem ALT, 4) wyrównana marskość z podwyższonym stężeniem ALT, 5) niewyrównana marskość,

6) wyrównana marskość, w trakcie leczenia IFN α \pm RBV, 7) wyrównana marskość, wcześniej leczenia IFN α \pm RBV, 8) po przeszczepie wątroby oraz 9) HCV z koinfekcją HIV.

W doniesieniu konferencyjnym *Siebert 2001* przedstawiono oszacowania użyteczności stanów zdrowia zmierzone bezpośrednio wśród 348 pacjentów z przewlekłym WZW typu C. Zastosowano cztery metody pomiaru użyteczności: przekształcona przy pomocy transformacji Torrance'a RS, TTO, SG oraz EQ-5D. W badaniu przedstawiono wartości uzyskane przy pomocy metody RS i EQ-5D (które wykazywały korelację ze stopniem ciężkości choroby) dla następujących stanów zdrowotnych: 1) łagodne WZW C, 2) umiarkowane WZW C, 3) wyrównana marskość, 4) niewyrównana marskość oraz 5) przeszczep wątroby.

Badanie *Siebert 2003* jest analizą farmakoekonomiczną oceniającą efektywność kosztów terapii pegIFN α -2b + RBV u wcześniej nieleczonych pacjentów z WZW typu C. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) łagodne przewlekłe WZW C, 2) umiarkowane przewlekłe WZW C, 3) wyrównana marskość wątroby, 4) niewyrównana marskość wątroby, 5) wystąpienie raka wątrobowokomórkowego, 6) stan po przeszczepie wątroby. W analizie wykorzystano użyteczności opisane we wcześniejszej publikacji autorów (patrz wyżej: *Siebert 2001*). Dodatkowo autorzy wprowadzili mnożniki użyteczności, pozwalające uwzględnić utratę jakości życia chorych w trakcie różnych schematów leczenia, wynoszące w wariacie podstawowym 0,95 dla terapii IFN z rybawiryną oraz 0,90 dla terapii dwulekowej z udziałem pegIFN z rybawiryny.

Publikacja *Wong 1998* przedstawia analizę kosztów-efektywności różnych schematów leczenia przeciwwirusowego, w zależności od genotypu wirusa, ilościowej oceny RNA wirusa oraz histologicznego zaawansowania zmian w wątrobie. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) łagodne WZW typu C, 2) umiarkowane WZW typu C, 3) marskość wyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) wodobrzusze wrażliwe na leczenie diuretykami, 6) wodobrzusze odporne na diuretyki, 7) krwawienie z żyłaków przełyku, 8) encefalopatia wątrobowa. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych przyjętych w modelu zostały dobrane na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów.

W publikacji *Björnsson 2009* przedstawiono ocenę jakości życia chorych w różnych stadiach zaawansowania przewlekłego WZW typu C. Analizę przeprowadzono w grupie 472 chorych, w tym 339 z zakażeniem HCV (w tym 158 z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby, 76 z wyrównaną marskością wątroby, 53 z marskością niewyrównaną, 52 bez marskości po uzyskaniu SVR) oraz 133 osób z grup kontrolnych bez infekcji HCV (32 z marskością wyrównaną i 101 z marskością niewyrów-

naną). Badani z przewlekłym WZW typu C wypełniali dwa kwestionariusze oceny jakości życia: SF-36 oraz EQ-5D.

Autorzy badania *Hsu 2012* przeanalizowali dane dotyczące jakości życia, zebrane od 751 chorych na przewlekłe WZW C przy pomocy kwestionariuszy HUI 2/3 i Hepatitis Quality of Life Questionnaire (rozszerzonej wersji kwestionariusza SF-36 o pytania specyficzne dla infekcji HCV) oraz z użyciem metody handlowania czasem. Analizy zostały przeprowadzone przy pomocy metody regresji liniowej z uwzględnieniem wpływu wieku, wykształcenia, stanu cywilnego, przychodu oraz chorób współistniejących. W badaniu wyróżniono następujące grupy chorych: 1) przewlekłe zakażeni, 2) osoby, które uzyskały negatywną wiramię, 3) chorzy w trakcie leczenia przeciwwirusowego, 4) pacjenci z marskością, 5) chorzy z HCC powstałym na tle infekcji HCV, 6) osoby po przeszczepie wątroby.

Dane przedstawione przez autorów kolejnych dwóch publikacji, *Hsu 2009* oraz *John-Baptiste 2009*, zgromadzone zostały w ramach dużego projektu badawczego, mającego na celu wielowymiarową ocenę wpływu zakażenia HCV na jakość życia chorych.

W publikacji *Hsu 2009* zaprezentowano wyniki analizy dotyczącej jakości życia osób z przewlekłym WZW typu C w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Autorzy przeprowadzili ankietowe badanie przy pomocy kwestionariuszy SF-6D, HUI 2 oraz HUI 3, a także instrumentu TTO, obejmujące 197 chorych bez marskości wątroby, 17 z marskością wyrównaną oraz 57 z marskością niewyrównaną.

Autorzy publikacji *John-Baptiste 2009* ocenili, przy pomocy kwestionariuszy TTO, SF-6D, HUI 2 i HUI 3, jakość życia związana ze zdrowiem w grupie 235 chorych na przewlekłe WZW typu C po przebytych leczeniu przeciwwirusowym, w tym 133 pacjentów z SVR oraz 102, którzy nie uzyskali negatywizacji wiramię. Pacjenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariuszy osobiście w szpitalu, przesłanie ich drogą elektroniczną lub też telefonicznie uzupełnienie poprzez ankietera.

Badanie *Lidgren 2007* jest analizą farmakoekonomiczną kosztów-użyteczności zastosowania różnych strategii terapii WZW C opartych na pegylovanym interferonie oraz rybawirynie, w zależności od genotypu wirusa. W skonstruowanym modelu Markowa wyróżniono następujące stany zdrowotne: 1) przewlekłe WZW typu C, 2) wyrównana marskość wątroby, 3) marskość niewyrównana, 4) rak wątrobowokomórkowy, 5) pierwszy rok po przeszczepie wątroby, 6) kolejne lata po przeszczepie wątroby. Wykorzystane w modelu użyteczności dla stanu przewlekłego WZW typu C pochodziły z ankietowego badania, przeprowadzonego przy użyciu kwestionariusza SF-36 wśród 147 chorych z populacji szwedzkiej, przy czym wyniki na skali SF-36 przekształcono na miarę użyteczności w oparciu o uprzednio publikowany model (*Lundberg 1999*). Dane dotyczące pozostałych stanów zdrowotnych występujących w modelu zostały odnalezione w ramach przeglądu literatury.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowotnych występujących w WZW typu C pochodzące z badań włączonych do przeglądu *McLernon 2008* oraz z badań zidentyfikowanych w wyniku przeszukania pierwotnego (na dzień 28.02.2012 rok) oraz późniejszej aktualizacji systematycznego z dnia 15 grudnia 2014 roku.

Tabela 22. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności*	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu												
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C Podczas terapii przeciwwirusowej	Umiarkowane WZW C	Marskość
Chong 2003	VAS,		0,74		0,7	0,65	0,57	0,55	0,65					
	SG,		0,86		0,79	0,8	0,6	0,72	0,73					
	HUI 3,		0,77		0,73	0,74	0,69	0,51	0,7					
	EQ-5D		0,83		0,76	0,74	0,66	0,65	0,69					
Dusheiko 1995	oszacowane arbitralnie		0,9		0,8	0,5	0,2	0,2	-	-	-	-	-	
Sherman 2004	RS,				0,67	0,65	0,66		0,62					0,6
	TTO,	-	-	-	0,85	0,9	0,72	-	0,81	-	-	-	-	0,86 #
	SG				0,81	0,83	0,72		0,72					0,84
Siebert 2001	RS				0,95	0,92	0,89	0,81	0,86					
	EQ-5D	-	-	-	0,83	0,76	0,74	0,72	0,81	0,79	-	-	-	-
Siebert 2003	VAS, EQ-5D, oszacowania ekspertów	-	-	-	0,95		0,89	0,81	0,81	0,86	-			0,95 – IFN 0,9 – pegIFN (mnożniki użyteczności [#])
Wong 1998	SG, TTO (ocena ekspertów)	0,98	0,92	-	0,93	0,87	0,82	0,75 0,52 0,53 0,55	0,55	-	-	-	-	-
Wright 2006	EQ-5D	0,82	0,72	-	0,77	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	-	0,65 [#]	0,55 [#]	-
Björnsson 2009	EQ-5D		0,792	-	0,811		0,749	0,656		-	-	-	-	-
Hsu 2012	TTO,		0,88		0,8	0,78	0,78	0,78	0,8				0,81	
	HUI 2,		0,8		0,73	0,69	0,69	0,72	0,75				0,71	
	HUI 3,		0,7		0,57	0,51	0,51	0,56	0,64				0,52	
	SF-6D		0,71		0,66	0,61	0,61	0,61	0,65				0,62	

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności*	Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu												
		SVR – z łagodnego WZW C	SVR – z umiarkowanego WZW C	SVR – z marskości	Łagodne WZW C	Umiarkowane WZW C	Wyrównana marskość wątroby	Niewyrównana marskość wątroby	Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	Przeszczep wątroby	Stan po przeszczepie wątroby	Łagodne WZW C Podczas terapii przeciwwirusowej	Umiarkowane WZW C	Marskość
<i>Hsu 2009</i>	TTO, HUI 2, HUI 3, SF-6D	-	-	-	0,82 0,76 0,62 0,67	-	0,84 0,71 0,56 0,61	0,76 0,72 0,55 0,63	-	-	-	-	-	-
<i>John-Baptiste 2009</i>	HUI 2, HUI 3, SF-6D, TTO	-	0,8 0,7 0,71 0,89	-	-	0,74 0,58 0,65 0,84	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Lidgren 2007</i>	SF-12	-	-	-	0,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>El Khoury 2014</i>	SF-6D	-	-	-	0,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Stiepano va 2014^{##}</i>	SF-6D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	wyjściowo: 0,716 ^{^^} follow-up tydz. 12: 0,696 ^{^^}	-	-
<i>Younossi 2014</i>	EQ-5D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	wyjściowo: 0,755 ^{^^} 0,771-0,650 ^{^^}	-	-
<i>Turnes 2013</i>	EQ5D	-	do 44 r. ż.: 0,91 do 54 r. ż.: 0,84 do 64 r. ż.: 0,78 do 74 r. ż.: 0,78 od 75 r. ż.: 0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Samp 2014</i>	EQ-5D EQ-VAS	-	0,873 [♯]	-	0,764 [♯] 65,85 [♯]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Sherman 2013</i>	EQ-5D	-	-	-	-	0,90	-	-	-	-	-	Po 4 tyg: 0,85 ^{♯,♯} Po 12 tyg: 0,82 ^{♯,♯}	-	-
<i>Scalone 2013</i>	EQ-5D-3L EQ-5D-5L VAS	-	-	-	0,823 [♯] 0,840 [♯] 69,6 [♯]	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* - zastosowane metody pomiarowe: EQ_{index} – EuroQol_{index}, EQ-5D – EuroQol 5 dimensions, HUI 2 / 3 – Health Utility Index Mark 2 /3, RS – rating scale, SF-6D – short form 6 dimensions, SF-12 – short form 12, SG – standard gamble, TTO – time trade-off, VAS – visual analog scale;

- standardowe leczenie (terapia IFN lub pegIFN z lub bez RBV);

\$ - stan zdekompensowanej marskości rozbity na szereg stanów zdrowotnych: wodobrzusze – wrażliwe oraz odporne na działanie diuretyków, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku;

^ terapia sofosbuvir + pegylated interferon + ribavirin;

^^Terapia IFN +RBV przez 24 tyg.;

dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny do publikacji: *Younossi 2013*;

⁶ stopień ciężkości choroby nie został określony.

W tabeli przedstawiono użyteczności jedynie dla stanów zdrowotnych obecnych w modelu, należy jednak zauważyć, że w części opisywanych badań źródłowych wyróżniono dodatkowe stany, dla czytelności nieobjęte powyższym zestawieniem. Do oceny jakości życia chorych z WZW typu C autorzy analizowanych publikacji wykorzystali liczne narzędzia pomiarowe. Najczęściej używanymi były: EQ-5D wykorzystane w analizach *Björnsson 2009, Wright 2006, Siebert 2001, Siebert 2003, Chong 2003, Turnes 2013, Younossi 2014, Samp 2014, Sherman 2013, Scalone 2013*; TTO zastosowane przez autorów publikacji *Hsu 2009, Hsu 2012, Sherman 2004 i Wong 1998* oraz HUI 3 (z ang. *Health Utility Index Mark 3*) wykorzystane w publikacjach *Chong 2003, Hsu 2009, Hsu 2012* oraz *John-Baptiste 2009*. Rzadziej wykorzystywano skale HUI 2 (*Hsu 2009, Hsu 2012, John-Baptiste 2009*), metodę loterii (*Chong 2003, Sherman 2004, Wong 1998*), RS (*Sherman 2004, Siebert 2001*), SF-6D (*Hsu 2009, Hsu 2012, El Khoury 2014*) oraz VAS (*Chong 2003, Siebert 2003*).

Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przewlekłego WZW typu C wskazują generalnie na obniżoną jakość życia chorych w zaawansowanych stadiach choroby wątroby oraz podczas trwania terapii przeciwwirusowych, choć zakres redukcji użyteczności uzyskiwany w poszczególnych badaniach był zróżnicowany. Szczególnie niskie wartości użyteczności w zaawansowanych stanach choroby pochodzą z oszacowań ekspertów (*Dusheiko 1995, Wong 1998*), podczas gdy badania jakości życia w populacji chorych z WZW C wskazują na słabszy – w porównaniu z oceną ekspertów – związek między użytecznością a stanem klinicznym. Istotną korelację między zaawansowaniem choroby a użytecznością zaobserwowano m.in. w badaniu *Siebert 2001*, choć jedynie w ocenie za pomocą EQ-5D i RS. Z kolei w badaniu *Björnsson 2009* nie wykazano różnic w jakości życia między chorymi zakażonymi HCV a pacjentami wyleczonymi (z SVR), a numeryczne różnice w indeksach użyteczności EQ-5D między poszczególnymi stanami były względnie niewielkie. Podobnie mniej znaczący, niż wynikałoby z pierwotnych oszacowań bazujących na opiniach ekspertów, wpływ stopnia zaawansowania choroby na ogólną użyteczność obserwowano w badaniach *Chong 2003, Hsu 2009* i *Hsu 2012* wskazując, że obniżenie użyteczności wyjaśniane jest przede wszystkim czynnikami demograficznymi (wiek), społecznymi (dochody, stan cywilny) oraz współwystępowaniem innych chorób. W metaregresji badań włączonych do przeglądu systematycznego *McLernon 2008* średnie użyteczności EQ-5D w stanach zdrowotnych WZW C wyniosły odpowiednio: 0,75 w umiarkowanym WZW C, 0,75 w marskości wyrównanej, 0,67 w marskości niewyrównanej i 0,71 w stanie po przeszczepieniu wątroby. Jak wskazują autorzy, oszacowania użyteczności różnią się istotnie w zależności od metod pomiaru (pośrednie vs bezpośrednie), badanej grupy (panel ekspertów vs pacjenci) oraz przyjętej perspektywy pomiaru użyteczności (chorzy vs społeczeństwo).

Pomiaru użyteczności u chorych wyleczonych, z podziałem na stadia włóknienia wątroby (łagodne vs umiarkowane), dokonano w publikacjach *Wright 2006* i *Wong 1998*, a zakres podanych wartości był szeroki (0,82-0,98 dla łagodnego WZW C, 0,72-0,92 dla umiarkowanego WZW C). Dodatkowe ograniczenia oszacowań u chorych z SVR wynikają z metody pomiaru (panel ekspertów; *Wong 1998*) lub krótkiego horyzontu obserwacji i bardzo nielicznej próby badanych (*Wright 2006*). W żadnym z włączonych badań nie przedstawiono oddzielnego oszacowania użyteczności u chorych wyleczonych z marskością wątroby.

1.5.2.8.2 Wartości przyjęte w modelu – faza naturalnej progresji choroby

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych (po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego) zaczerpnięto z badania *Wright 2006*. Użyteczności oszacowano pierwotnie na potrzeby analizy kosztów-użyteczności standardowej terapii przeciwwirusowej w łagodnym WZW typu C w Wielkiej Brytanii, a następnie wykorzystano m.in. w późniejszych adaptacjach modelu ekonomicznego na potrzeby NICE (*Shepherd 2007, Hartwell 2011*). Badanie *Wright 2006* uznano za wiarygodne i odpowiadające rozważanemu problemowi zdrowotnemu źródło danych, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- Dane dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłym WZW typu C w populacji polskiej nie są dostępne;
- Stadia przewlekłego WZW typu C, dla których szacowano użyteczności, w największym stopniu spośród zidentyfikowanych badań odpowiadały stanom zdrowotnym niniejszego modelu;
- Pomiaru użyteczności dokonano w oparciu o badanie na próbie chorych na przewlekłe WZW typu C (badanie RCT i oddzielne badanie obserwacyjne), podczas gdy w większości (zwłaszcza starszych) analiz ekonomicznych leczenia przeciwwirusowego użyteczności pochodziły z mniej wiarygodnych oszacowań ekspertów;
- Użyteczności szacowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, opartej na preferencjach (i w związku z tym szeroko wykorzystywanej w analizach kosztów-użyteczności) miary jakości życia związanej ze zdrowiem;
- Badanie stanowiło źródło danych dotyczących użyteczności w większości najnowszych analiz kosztów-użyteczności, w tym analiz ekonomicznych terapii przeciwwirusowej przeprowadzonych dla NICE (*Wright 2006, Shepherd 2007, Hartwell 2011*).

Zestawienie wartości wykorzystanych w wariantach podstawowych analizy przedstawia **Tabela 23**.

Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
SVR z łagodnego WZW C	0,82	Założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. <i>Hartwell 2011</i> i <i>Wright 2006</i>)
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	
SVR z marskości wątroby	0,60	
Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77	<i>Wright 2006</i>
Umiarkowane WZW C (F3)	0,66	<i>Wright 2006</i>
Marskość wątroby (F4)	0,55	<i>Wright 2006</i>
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	<i>Wright 2006</i>
Przeszczep wątroby	0,45	<i>Wright 2006</i>
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	<i>Wright 2006</i>

W poniższej tabeli przedstawiono zakres wartości rozważany w analizie wrażliwości w wariantach minimalnych i maksymalnych użyteczności. Skrajne oszacowania stanowiły – w miarę dostępności danych – dolne i górne granice 95% przedziałów ufności dla średnich wartości. W przypadkach, gdy przedziały ufności nie były bezpośrednio podane w publikacjach źródłowych, dokonano obliczeń własnych w oparciu o inne dane – odchylenia standardowe, błędy standardowe lub liczebność próby.

Tabela 24. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	0,65	0,77	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
SVR z marskości wątroby	0,60	0,49	0,71	Założenie (analogiczne jak w kalkulacji podstawowego oszacowania) wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu marskości bez SVR
Umiarkowane WZW C	0,66	0,60	0,72	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=71), średniej (0,66) i SD (0,25)
Wyrównana marskość wątroby	0,55	0,44	0,66	95% CI (<i>Wright 2006</i>), wyznaczony na podstawie liczebności grupy (N=40), średniej (0,55) i SD (0,34)
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	0,40	0,50	95% CI; ponieważ w publikacji <i>Wright 2006</i> oraz w pierwotnym źródle danych (<i>Ratcliffe 2002</i>) nie przedstawiono miar rozrzutu wokół średnich dla podgrupy chorych z WZW typu C
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	0,40	0,50	

Stan zdrowotny	Podstawowa użyteczność	Min. użyteczność	Max. użyteczność	Źródło obliczeń
Przeszczep wątroby	0,45	0,40	0,50	(N=64), przedziały ufności oszacowano przyjmując odchylenie standardowe na poziomie SD dla wartości EQ-5D (po 24 mies. obserwacji po przeszczepie) w łącznej grupie badanych (N=209); odchylenie to, obliczone na podstawie liczebności i 95% CI, wyniosło 0,22
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	0,62	0,72	

1.5.2.8.3 Wartości przyjęte w modelu – faza leczenia przeciwwirusowego

Dane dotyczące użyteczności w trakcie leczenia schematami nie zawierającymi interferonu są bardzo ograniczone. W badaniu *COSMOS* nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem, zatem rzeczywisty wpływ terapii SMV+SOF±RBV na HRQoL nie jest znany. Biorąc pod uwagę lepszą tolerancję leczenia przeciwwirusowego bez interferonu wydaje się jednak, że utrata użyteczności związana z leczeniem doustnym jest niższa niż w przypadku standardowych schematów opartych na interferonie. Istotnie, w zbiorczej analizie danych HRQoL z badań klinicznych dla schematów zawierających sofosbuwir i rybawirynę z lub bez pegylowanego interferonu (*POSITRON, FUSION, FISSION* i *NEUTRINO*) wykazano, że użyteczność EQ-5D po zakończeniu 12 tygodnia leczenia bez interferonu nie różniła się statystycznie od placebo oraz była wyższa niż w ramieniu stosującym schemat dwulekowy PegIFN+RBV (*Younossi 2014*).

W analizie podstawowej przyjęto, że stosowanie schematu SMV+SOF±RBV wiąże się z utratą użyteczności w wysokości 0,03 w okresie pełnych 12 tygodni leczenia. Wartość tę, pochodzącą z niepublikowanych danych, zaczerpnięto z analizy *Younossi 2014a*. W świetle przedstawionych wniosków z analizy HRQoL z badań dla sofosbuwiru, uwzględnienie ujemnego wpływu terapii doustnej na jakość życia można uznać za założenie konserwatywne.

Ostatecznie, wartości użyteczności w fazie leczenia przeciwwirusowego obliczono jako sumę użyteczności podstawowych (tj. bez leczenia) dla danego stopnia włóknienia, wynoszące odpowiednio 0,77 (F0/F2), 0,66 (F3) i 0,55 (F4), oraz zmiany użyteczności w okresie leczenia. Zestawienie wartości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie użyteczności w okresie leczenia przeciwwirusowego.

Stadium zwłóknienia	Użyteczność w okresie leczenia bez interferonu
F0-F2	0,74
F3	0,63
F4	0,52

Użyteczność w okresie:

- pierwszych 36 tygodni w ramieniu braku leczenia przeciwwirusowego
- w tygodniach 12-36 (tj. od zakończenia leczenia do oceny SVR) w ramieniu SMV+SOF±RBV

obliczano jako średnią z użyteczności stanów F0-F2 (0,77), F3 (0,66) i F4 (0,55), ważoną wyjściowym rozkładem zwłóknienia w kohorcie modelu (zob. *Tabela 5*). Liczba QALY zgromadzona w przedziale czasowym od 12 do 36 tygodnia jest zatem jednakowa dla porównywanych interwencji.

1.5.2.9 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- koszty leków przeciwwirusowych;
 - DAA (symeprewir, sofosbuwir)
 - rybawiryna
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ.

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2015 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł.

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń z zakresu programów lekowych z budżetu płatnika publicznego, oszacowania kosztów leków przeciwwirusowych, monitorowania i diagnostyki w programie są wspólne dla perspektywy płatnika publicznego (PPP) i perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Koszty działań niepożądanych i stanów zdrowotnych zostały oszacowane oddzielnie dla obu perspektyw.

1.5.2.9.1 Koszty leków przeciwwirusowych

1.5.2.9.1.1 Ceny jednostkowe leków

Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi 9 110,00 zł (cena oficjalna) i jest zgodna z ceną obowiązującą w aktualnie realizowanym programie lekowym w ramach schematu trójlekowego (MZ 23/04/0215). Obliczenie urzędowej ceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]
Olysio	7 kapsułek a 150 mg	9 110,00 zł	9 838,80 zł	10 330,74 zł

The following table contains redacted data:

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

Z uwagi na brak znajomości przyszłych instrumentów podziału ryzyka dla sofosbuwiru założono, że cena Sovaldi® w wariacie z uwzględnieniem RSS będzie równa cenie urzędowej. Ponieważ rzeczywista cena efektywna sofosbuwiru będzie najprawdopodobniej niższa, przedstawione w analizie wartości ICUR należy traktować jako konserwatywne.

Ceny rybawiryny przyjęto na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 maja 2015 r. (MZ 23/04/2015), również w wariantach analizy z uwzględnieniem RSS. Uznano bowiem, że z uwagi na prawdopodobne uzależnienie aktualnych instrumentów RSS dla RBV od jednoczesnego stosowania interferonów (interferony pegylowane i odpowiadające im preparaty rybawiryny dostarczane są przez tego samego producenta), obecne instrumenty dzielenia ryzyka nie będą obowiązywać dla terapii bez interferonu. Ceny efektywne RBV, obliczone na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków narastająco za okres od początku roku do sierpnia 2014 r. (Komunikat DGL 28/11/2014), testowano wyjątkowo jako wariant analizy wrażliwości.

Zestawienie zbiorcze cen jednostkowych: urzędowych (wykorzystanych w analizie bez uwzględnienia RSS) i efektywnych (wykorzystanych w analizie z RSS) uwzględnionych leków przeciwwirusowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie	Cena dla płatnika za opakowanie	
			wariant bez RSS	wariant z RSS
Symeprewir	Olysis®	7 kaps. × 150 mg	10 330,74 zł	
Sofosbuwir	Sovaldi®	28 tabl. × 400 mg		
Rybawiryna	Copegus®	168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	1 987,34 zł
	Rebetol®	140 kaps. × 200 mg	1 656,12 zł	1 656,12 zł

1.5.2.9.1.2 Dawkowanie i koszt tygodniowy leków

Preparaty leków bezpośrednio działających na wirusa – symeprewiru (Olysis®) i sofosbuwiru (Sovaldi®) są podawane doustnie. Produkt Olysis® stosuje się raz na dobę w dawce 150 mg (jedna kapsułka). Produkt Sovaldi® należy podawać w dawce 400 mg (jedna tabletkę powlekana), również raz na dobę. Jednostkowe opakowania produktu Olysis® (7 kaps.) odpowiada tygodniowej terapii jednego

chorego, natomiast opakowanie Sovaldi® (28 tabl. powl.) pokrywa zapotrzebowanie na terapię czterotygodniową.

Zgodnie ze schematami dawkowania w programie lekowym, dawka rybawiryny w skojarzeniu z SMV+SOF u chorych z genotypem 1 lub 4 wynosi: 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg oraz 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg (PPL Olysio 2015).

Zasady dawkowania leków przeciwwirusowych w terapii bez interferonu podsumowano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 28. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Dawkowanie		Źródło
Symeprewir	Olysio®	150 mg / dz. (1 × 1 kaps. 150 mg)		PPL Olysio 2015
Sofosbuwir	Sovaldi®	400 mg / dz. (1 × 1 tabl. powl. 400 mg)		PPL Olysio 2015
Rybawiryna	Copegus®; Rebetol®	m.c. <75 kg	1 000 mg / dz. (5 tabl. 200 mg)	PPL Olysio 2015
		m.c. ≥75 kg	1 200 mg / dz. (6 tabl. 200 mg)	

Średnią cenę leków stosowanych w dawce zależnej od masy ciała chorego (rybawiryna) obliczano w oparciu o dawkowanie określone w programie oraz strukturę masy ciała w populacji polskich pacjentów leczonych w ramach programu w trzech ośrodkach objętych rejestrem SMPT (Aestimo 2012a). Odsetki chorych otrzymujących poszczególne dawki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Dane z rejestru SMPT		Dawka RBV
	n	%	
<75	428	53%	1 000 mg / d
75 i więcej	385	47%	1 200 mg / d

Poniżej zestawiono koszty leków przeciwwirusowych w przeliczeniu na terapię tygodniową, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 30) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 31).

Tabela 30. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
██████	████	████	████	████	████	████
██████	████	████	████	████	████	████

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała, średnio 1 095 mg/d. (Tabela 29)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		64,75 zł	453,24 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Tabela 31. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Jednostka [tabl. / fiołka]	Koszt / jednostkę	Dawka	Koszt / d.	Koszt / tydz.
Symeprewir	Olysio	150 mg	1 475,82 zł	150 mg/d.	1 475,82 zł	10 330,74 zł
Rybawiryna	Copegus®	200 mg	11,83 zł	Zależna od masy ciała (Tabela 29)	64,75 zł	453,24 zł *
	Rebetol®	200 mg	11,83 zł		64,75 zł	453,24 zł *

* ważony strukturą dawkowania zależnie od masy ciała

Ze względu na możliwość stosowania różnych preparatów rybawiryny (Copegus® i Rebetol®), koszt RBV w modelu obliczano jako średnią ważoną udziałem poszczególnych preparatów (rozumianym jako dni terapii w średniej dawce) w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r. (Komunikat DGL 28/11/2014). Udziały te kształtują się następująco: 64,7% (Copegus® 200 mg) i 35,3% (Rebetol® 200 mg).

1.5.2.9.1.3 Koszty pełnej terapii przeciwwirusowej

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pełnej terapii przeciwwirusowej SMV+SOF z rybawiryną oraz bez rybawiryny, obliczone na podstawie kosztów tygodniowych leków i schematów dawkowania określonych w programie lekowym, kolejno w wariantcie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 32. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia.

1.5.2.9.2 Monitorowanie leczenia i diagnostyka w programie

Poza kosztami leków przeciwwirusowych, w analizie uwzględniono wydatki płatnika związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w programie. Na podstawie projektu programu lekowego, określającego wykaz badań diagnostycznych wykonywanych w celu kwalifikacji do programu i następnie monitorowania leczenia założono, że diagnostyka w programie leczenia bez interferonu będzie rozliczana w ramach rocznego ryczałtu, w wysokości obowiązującej obecnie w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącym 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (*NFZ 74/2014*). Biorąc pod uwagę, że kwalifikacja i monitorowanie leczenia interferonami wiąże się z nieco szerszą diagnostyką niż w przypadku terapii bez interferonu (*PPL Olysio 2015*), założenie wspólnego ryczałtu można uznać za konserwatywne.

Tabela 33. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52,00	3 588,00

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie (*NFZ 74/2014*).

Monitorowanie leczenia bez interferonu w programie obejmuje wykonanie badań diagnostycznych w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8 i 12. Dodatkowo u wszystkich chorych uwzględniano koszt wizyty kwalifikującej do programu oraz wizyty po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). W analizie przyjęto, że koszt wizyty związanej z monitorowaniem leczenia w programie będzie odpowiadał wycenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (*NFZ 74/2014*), wynoszącej 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.

Tabela 34. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104,00

Łączny koszt monitorowania i badań diagnostycznych w okresie leczenia 12-tygodniowego w schemacie SMV+SOF±RBV przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie leczenia w schemacie SMV+SOF±RBV.

Parametr	Koszt monitorowania / diagnostyki [zł]			
	Wizyta kwalifikująca do programu	Wizyty monitorujące (wraz z oceną SVR)	Ryczałt za diagnostykę	Razem
Łączna liczba jednostek	1 wizyta	7 wizyt	12 tygodni naliczania ryczałtu	-
Łączny koszt	1 × 104,00 zł = 104,00 zł	7 × 104,00 zł = 728,00 zł	12 / (365,25 / 7) × 3 588 zł = 825,17 zł	1 657,17 zł

Koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na jednego leczonego SMV+SOF±RBV wynosi 1 657,17 zł.

1.5.2.9.3 Koszty działań niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – wysypki, świądu i anemii obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Metodę i szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*). Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

Zaktualizowane na 2014 roku oszacowania średnich kosztów leczenia epizodu AE z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta)	Perspektywa płatnika publicznego
Wysypka	2 790,08 zł	2 720,36 zł
Świąd	2 041,65 zł	1 793,84 zł
Anemia	3 369,41 zł	3 333,11 zł

Średnie koszty leczenia działań niepożądanych w każdym z ramion modelu obliczono na podstawie przedstawionych kosztów jednostkowych oraz oszacowanych częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych (zob. Rozdział 1.5.2.5).

1.5.2.9.4 Koszty stanów zdrowotnych

Roczne koszty leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu (z wyjątkiem kosztów procedury przeszczepienia wątroby, obliczanych w oparciu o dane w Poltransplantu) oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, [REDACTED]. Ankiety wykonano pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków odzwierciedlające stan na 2011 rok. Szczegółowy opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w oddzielnym załączniku (*Aestimo 2012b*).

Na potrzeby niniejszej analizy, pierwotne oszacowania kosztów wykorzystane w raporcie dla produktu Incivo® zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS 2014a*). Skumulowany wskaźnik inflacji w latach 2011-2014 (z uwzględnieniem I połowy br.) wyniósł 9,5%.

Zaktualizowane na 2014 roku koszty stanów zdrowotnych z perspektywy wspólnej płatników oraz wyłącznie perspektywy płatnika publicznego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.

Stan zdrowotny modelu	Perspektywa wspólna (płatnik publiczny i pacjent)	Perspektywa płatnika publicznego
Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł
Łagodne WZW C (SVR)	462,09 zł	385,91 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	875,94 zł	502,25 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 208,46 zł	1 787,28 zł
Niewyrównana marskość wątroby	16 265,29 zł	11 791,92 zł
Rak wątrobowokomórkowy	42 609,35 zł	41 045,20 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)
	33 523,60 zł (> 30 dni po zabiegu)	31 032,37 zł (> 30 dni po zabiegu)
Przeszczep wątroby (2 rok)	21 862,19 zł	20 749,67 zł

Zgodnie z założeniem modelu centralnego, monitorowanie pacjentów uzyskujących SVR trwa przez 1 rok u osób z łagodnym lub umiarkowanym włóknieniem oraz 5 lat u osób z marskością. Okresy te zawierają się w oszacowaniach polskich ekspertów klinicznych przedstawionych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (*Aestimo 2012c*).

1.5.3 Podsumowanie założeń modelu

Zestawienie najważniejszych założeń modelu dotyczących kosztów i wyników zdrowotnych, zamieszczono poniżej w formie tabelarycznej. Analogiczne zestawienie założeń strukturalnych modelu zamieszczono we wcześniejszej części analizy (zob. Rozdział 1.4.1.3).

Tabela 38. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
Jednakowa skuteczność kliniczna schematu SMV+SOF z oraz bez rybawiryny	Badanie <i>COSMOS</i>	<i>COSMOS</i>
U chorych uzyskujących SVR występuje poprawa wyjściowego HRQoL (użyteczności)	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/BOC 2011</i>
Jednakowa skuteczność schematu SMV+SOF±RBV bez względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie	Dane o skuteczności SMV+SOF±RBV w badaniu RCT (<i>COSMOS</i>) u chorych wcześniej leczonych dostępne jedynie dla podgrupy z brakiem odpowiedzi (<i>null responders</i>). Wyniki badania bez randomizacji <i>TRIO</i> , do którego włączano chorych niezależnie od rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, wskazują na bardzo zbliżoną skuteczność SMV+SOF±RBV we wszystkich subpopulacjach experienced (odsetki SVR u chorych z brakiem odpowiedzi lub nawrotem/częściową odpowiedzią były identyczne w analizie ITT)	<i>TRIO</i>
Skuteczność schematu SMV+SOF±RBV u chorych z genotypem 4 jest jednakowa jak w genotypie 1 HCV	Bardzo zbliżony przebieg choroby w obu genotypach	<i>Hartwell 2011</i> <i>PGE HCV 2014</i>
W okresie leczenia u pacjentów występuje utrata użyteczności spowodowana występowaniem działań niepożądanych	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i> <i>STA TPV/BOC 2011</i>
Schematy monitorowania leczenia określono zgodnie z programem lekowym	Zgodnie z praktyką kliniczną	Założenie
Koszty w stanach SVR (F0/F2) i SVR (F3) naliczono w pierwszym roku po zakończeniu leczenia. Koszty SVR u pacjentów z wyjściową marskością uwzględniono przez 5 lat po zakończeniu terapii	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i> <i>Shepherd 2007</i>
Roczne koszty stanów zdrowotnych w fazie naturalnej progresji były jednakowe w porównywanych grupach	Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi	<i>Hartwell 2011</i>

Założenie	Uzasadnienie	Źródło
<p>(tj. niezależne od rodzaju otrzymywanej terapii przeciwwirusowej); podobnie, prawdopodobieństwa przejść w modelu (za wyjątkiem prawdopodobieństwa uzyskania SVR, stanowiącego specyficzny dla danej grupy efekt leczenia, oraz uwzględnionej jedynie w ramieniu komparatora samoistnej eliminacji HCV RNA) i użyteczności stanów zdrowia po zakończeniu terapii były wspólne dla wszystkich rozważanych w modelu strategii.</p>	<p>nomicznymi</p>	<p><i>Shepherd 2007</i></p>
<p>Schemat monitorowania leczenia, koszty i użyteczności stanów zdrowotnych nie różnią się między genotypami 1 i 4 HCV</p>	<p>Zgodnie z innymi modelami ekonomicznymi; Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV; program lekowy WZW C</p>	<p><i>Hartwell 2011, Shepherd 2007, PGE HCV 2014, PPL Olysio 2015</i></p>
<p>Wyjściowe charakterystyka pacjentów (charakterystyka demograficzna, rozkład zaawansowania zwłóknienia) jest zbliżona jak w populacji chorych z genotypem 1 WZW C objętej rejestrem SMPT</p>	<p>Brak specyficznych danych dla polskiej populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania interferonu</p>	<p>Założenie</p>

1.5.4 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Średni wiek	47,5 lat		SMPT		
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	54,7% / 45,3%		SMPT		
Rozkład stopni zwłóknienia	Chorzy wcześniej nieleczeni	F0-F2: 68,5%; F3: 17,8%; F4: 13,7%	SMPT		
	Chorzy wcześniej leczeni	F0-F2: 62,4%; F3: 22,4%; F4: 15,1%	SMPT		
Koszty i zużyte zasoby					
ceny jednostkowe leków	Lek	Opakowanie	Ceny bez RSS (urzędowe)	Ceny z RSS (efektywne)	
	Symeprewir	7 kaps. × 150 mg	██████████	██████████	Informacja od Zamawiającego
	Sofosbuwir	28 tabl. × 400 mg	██████████	Cena efektywna nieznaną; założono na poziomie ceny urzędowej	Założenie na podstawie najniższej ceny w EU (na podstawie danych od Zamawiającego)
	Rybawiryna	Copegus®, 168 tabl. × 200 mg	1 987,34 zł	1 987,34 zł	MZ 23/04/2015
Rebetol®, 140 kaps. × 200 mg		1 656,12 zł	1 656,12 zł		
Koszt tygodniowy leków	Lek	Wariant bez RSS	Wariant z RSS		
	Symeprewir	██████████	██████████	Na podst. cen jednostkowych oraz schematów dawkowania określonych w programie lekowym (PPL Olysio 2015)	
	Sofosbuwir	██████████	██████████		
	Rybawiryna	453,24 zł	453,24 zł		
Diagnostyka i monitorowanie w programie	Roczny ryczałt za diagnostykę w programie	3 588,00 zł		NFZ 74/2014	
	Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia	104,00 zł		NFZ 74/2014	
	Liczba wizyt w programie	łącznie 8 (monitorowanie w tygodniach: 0, 2, 4, 6, 8, 12). Ponadto wizyta kwalifikująca do		PPL Olysio 2015	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej			Źródło danych
	programu i wizyta po 24 tygodniach od zakończenia leczenia celem oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej)			
Koszt leczenia działań niepożądanych	AE	PPP+P	PPP	<i>Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)</i>
	Wysypka	2 790,08 zł	2 720,36 zł	
	Świąd	2 041,65 zł	1 793,84 zł	
	Anemia	3 369,41 zł	3 333,11 zł	
Koszt roczny stanów zdrowotnych	Stan zdrowotny	PPP+P	PPP	<i>Badanie ankietowe Aestimo 2012b; koszty zaktualizowane na 2014 r. o wskaźnik CPI (GUS 2014a)</i>
	Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł	
	Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł	
	Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł	
	Łagodne WZW C (SVR)	462,09 zł	385,91 zł	
	Umiarkowane WZW C (SVR)	875,94 zł	502,25 zł	
	Wyrównana marskość wątroby (SVR)	2 208,46 zł	1 787,28 zł	
	Niewyrównana marskość wątroby	16 265,29 zł	11 791,92 zł	
	Rak wątrobowokomórkowy	42 609,35 zł	41 045,20 zł	
	Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (do 30 dni)	223 776,60 zł (do 30 dni)	
		33 523,60 zł (> 30 dni)	31 032,37 zł (> 30 dni)	
	Przeszczep wątroby (2 rok)	21 862,19 zł	20 749,67 zł	
	Łagodne WZW C (obecna wiremia)	2 610,03 zł	1 860,67 zł	
	Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	3 389,81 zł	2 457,74 zł	
	Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	5 467,60 zł	3 534,98 zł	
Skuteczność kliniczna schematu SMV+SOF±RBV (SVR)				
Prawdopodobieństwo SVR	chorzy wcześniej nieleczeni	F0-F2: 95,1% F3-F4: 89,5%	Badanie COSMOS (F3-F4); dla podgrupy F0-F2 założono konserwatywnie jednakową skuteczność jak w populacji null responders w st. zwłóknienia F0-F2	
	chorzy wcześniej leczeni	F0-F2: 95,1% F3-F4: 95,5%	Badanie COSMOS	
Czas leczenia przeciwwirusowego				
Czas stosowania poszczególnych	Symeprewir – 12 tygodni Sofosbuwir – 12 tygodni		Zgodnie ze schematami określonymi w programie (PPL)	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
substancji czynnych	Rybawiryna – 12 tygodni	<i>Olysio 2015)</i>	
Odsetek chorych stosujących rybawiryne z SMV+SOF	13,7% (populacja uprzednio nieleczona) 15,1% (populacja uprzednio leczona)	Założenie stosowania RBV u chorych z wyjściowym włóknieniem F4	
Częstość działań niepożądanych podczas terapii SMV+SOF±RBV			
Częstość działań niepożądanych	Anemia	8,5%	
	Wysypka	17,1%	
	Świąd	11,0%	
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami			
Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowotnymi	samoistna eliminacja wirusa HCV RNA (w ramieniu braku aktywnego leczenia)	0,0084	na podstawie przeglądu systematycznego (<i>Olysio AK 2014)</i>
	łagodne → umiarkowane WZW C	0,064	na podst. <i>Thein 2008</i>
	umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094	na podst. <i>Thein 2008</i>
	wyrównana marskość wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,039	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997)</i>
	wyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997)</i>
	SVR z marskością wątroby → niewyrównana marskość wątroby	0,01	Opinia eksperta
	SVR z marskością wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,005	<i>Chhatwal 2013</i> (na podst. <i>Cardoso 2010)</i>
	niewyrównana marskość wątroby → rak wątrobowokomórkowy	0,014	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997)</i>
	niewyrównana marskość wątroby → przeszczepienie wątroby	0,03	opinia eksperta + inne analizy ekonomiczne (np. <i>Bennett 1997)</i>
	niewyrównana marskość wątroby → zgon związany z WZW C	0,13	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997)</i>
	rak wątrobowokomórkowy → przeszczepienie wątroby	0,03	Obliczenia własne w oparciu o polską epidemiologię + oszacowania polskich ekspertów
	rak wątrobowokomórkowy → zgon	0,43	<i>Shepherd 2007</i> (na podst. <i>Fattovich 1997)</i>
	przeszczepienie wątroby (rok 1) → zgon	0,157	<i>Poltransplant 2013</i>
	przeszczepienie wątroby (rok 2+) → zgon	0,025	<i>Poltransplant 2013</i>
	dowolny stan zdrowotny → zgon niezwiązany z WZW C (umieralność ogólna)	zależne od wieku i płci, zob. Tabela 17	<i>GUS 2014</i>
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność stanów zdrowia	SVR z łagodnego WZW C	0,82	założenie wzrostu użyteczności o 0,05 względem stanu bez SVR (na podst. <i>Hartwell 2011</i> i <i>Wright 2006)</i>
	SVR z umiarkowanego WZW C	0,71	
	SVR z marskości wątroby	0,60	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Łagodne WZW C (F0-F2)	0,77	Wright 2006
Umiarkowane WZW C (F3)	0,66	Wright 2006
Marskość wątroby (F4)	0,55	Wright 2006
Niewyrównana marskość wątroby	0,45	Wright 2006
Rak wątrobowokomórkowy	0,45	Wright 2006
Przeszczep wątroby	0,45	Wright 2006
Stan po przeszczepie wątroby	0,67	Wright 2006
Utrata użyteczności w okresie leczenia przeciwwirusowego	-0,03	Younossi 2014a
Parametry ogólne		
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	AOTM 2010, MZ 02/04/2012
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%
	Wyniki	3,5%
Horyzont czasowy	Dożywni (70 lat)	AOTM 2010

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.5.

1.5.5 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej. Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach (zob. Rozdziały 1.3-1.5, w szczególności *Tabela 2*, *Tabela 3* i *Tabela 38*).

Tabela 40. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), niezależnie od wcześniejszej terapii, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem.</p> <p>Rozważana populacja jest zgodna z kryteriami kwalifikacji do leczenia pWZW C symeprewirem, określonymi w ostatecznie uzgodnionym projekcie programu lekowego (<i>PPL Olysio 2015</i>).</p>
Interwencja	<p>Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie symeprewiru (produkt leczniczy Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem (produkt leczniczy Sovaldi®), z lub bez rybawiryny, przez 12 tygodni (schemat SMV+SOF±RBV). Zalecana dawka produktu Olysio® to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę. Sofosbuwir podawany jest w dawce 400 mg (jedna tabletką) raz na dobę. Dawka rybawiryny jest ustalana w zależności od masy ciała pacjenta (1000 mg/dobę u świadczeniobiorców z masą ciała <75 kg lub 1200 mg/dobę u chorych z masą ciała ≥ 75 kg).</p>
Komparatory	<p>Z uwagi na to, że we wszystkich obecnych standardowych postępowaniach podlegających refundacji w Polsce stosuje się interferony, a alternatywne schematy leczenia dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii peginterferonem (m.in. sofosbuwir + rybawiryna) nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych, niemożliwe jest wyznaczenie aktywnego komparatora dla ocenianego schematu terapii (w rozumieniu terapii przeciwwirusowej). W związku z powyższym ocenę opłacalności terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) przeprowadzono w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).</p>
Wyniki zdrowotne	<p>Główną miarę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie efektywności klinicznej stanowiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), definiowana jako niewykrywalne stężenie HCV RNA po 12-24 tygodniach po zakończeniu leczenia (<i>Olysio AK 2014</i>).</p> <p>Wyniki skuteczności krótkookresowej, uzyskane w horyzoncie badań RCT, ekstrapolowano na horyzont dożywności poprzez modelowanie naturalnej progresji WZW C, a podstawową miarę efektu zdrowotnego stanowiły – zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (<i>MZ 02/04/2012</i>) – lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
Technika analityczna	<p>Ocenę zasadności ekonomicznej finansowania schematu SMV+SOF±RBV przeprowadzono przy użyciu techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast porównywanego komparatora.</p>
Perspektywa analizy	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
Horyzont czasowy	<p>Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest chorobą przewlekłą o powolnej progresji, w której istotne klinicznie konsekwencje marskości wątroby są z reguły odległe. W celu pełnej oceny kosztów i wyników związanych z porównywanymi schematami leczenia przeciwwirusowego, w analizie przyjęto horyzont dożywności, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (<i>AOTM 2010</i>).</p> <p>Horyzont dożywności oznacza, że obliczenia kosztów i efektów w modelu były wykonywane aż do</p>

Parametr	Wyjaśnienie
	zgonu, maksymalnie przez 70 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p> <p>Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o globalny model kosztów-użyteczności symeprewiru skonstruowany w programie Microsoft Office Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.</p> <p>Struktura modelu obejmowała dwie oddzielne fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Faza leczenia przeciwwirusowego, obejmująca przedział czasowy od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego do oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) ➤ Faza naturalnej progresji choroby, zależna od efektu zdrowotnego (SVR) leczenia przeciwwirusowego, obejmująca okres po ocenie trwałej odpowiedzi wirusologicznej do zgonu (model Markowa). <p>Długość fazy leczenia przeciwwirusowego wynosi 36 tygodni (12 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji do oceny SVR), natomiast długość cyklu Markowa w fazie naturalnej progresji ustalono na 1 rok.</p> <p>Wyjściowo pacjenci zostali przyporządkowani do trzech kategorii ze względu na stadium zaawansowania włóknienia w skali pięciostopniowej (F0-F4):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Łagodne WZW typu C, obejmujące stopnie od F0 do F2 ➤ Umiarkowane WZW typu C, obejmujące stadium F3 włóknienia ➤ Wyrównana marskość wątroby (stadium F4 włóknienia w skali pięciostopniowej). <p>W zależności od wyników skuteczności klinicznej (prawdopodobieństwa SVR), po zakończeniu fazy leczenia modelowanie przechodzi do fazy naturalnej progresji, w której wyróżniono następujące stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ SVR z łagodnego WZW C ➤ SVR z umiarkowanego WZW C ➤ SVR z marskości wątroby ➤ Łagodne WZW C (F0-F2) ➤ Umiarkowane WZW C (F3) ➤ Marskość wątroby (F4) ➤ Niewyrównana marskość wątroby ➤ Rak wątrobowokomórkowy ➤ Przeszczep wątroby ➤ Stan po przeszczepie wątroby ➤ Zgon. <p>Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi w fazie po zakończeniu leczenia określono w oparciu o publikowane badania dotyczące naturalnej progresji WZW C.</p> <p>Mając na uwadze możliwie konserwatywne porównanie skuteczności schematu SMV+SOF i komparatora, w ramach adaptacji modelu uwzględniono możliwość samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA w ramieniu braku aktywnego leczenia przeciwwirusowego.</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny (tj. parametry modelu nie były określone rozkładami prawdopodobieństwa) i kohortowy (nie przeprowadzono symulacji indywidualnych pacjentów).</p>
Struktura modelu	
Charakterystyka początkowa kohorty	<p>Celem odzwierciedlenia warunków rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, charakterystykę wyjściową chorych z pWZW C, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ cechy demograficzne (średni wiek, struktura płci) ➤ struktura zaawansowania włóknienia (F0-F2 / F3 / F4) <p>określono w oparciu o cechy demograficzno-kliniczne dorosłych chorych z WZW typu C leczonych w trzech polskich ośrodkach objętych rejestrem SMPT (n=813).</p>
Skuteczność kliniczna	<p>Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) u pacjentów otrzymujących schemat SMV+SOF±RBV zaczerpnięto z otwartego, randomizowanego badania fazy 2a (COSMOS).</p>
Ocena kosztów i zużytych zasobów	<p>W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatników (płatnika publicznego i świadczeniobiorcę) w związku z leczeniem pacjentów zakażonych wirusem HCV. W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:</p>

Parametr	Wyjaśnienie
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków przeciwwirusowych; <ul style="list-style-type: none"> ○ DAA (symeprewir, sofosbuwir) ○ rybawiryna ➤ koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie; ➤ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; ➤ koszty stanów zdrowotnych, tj. koszty leczenia i monitorowania chorych po zakończeniu terapii przeciwwirusowej. <p>Zgodnie z przyjętą perspektywą, ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z WZW C oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ.</p> <p>Proponowana przez Zamawiającego cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe symeprewiru, w przypadku umieszczenia produktu Olysio® (7 kapsułek 150 mg) w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi 9 110,00 zł (cena oficjalna do obliczenia ceny urzędowej).</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 150px; margin: 10px 0;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 150px; margin: 10px 0;"></div> <p>Z uwagi na brak znajomości przyszłych instrumentów podziału ryzyka dla sofosbuwiru założono, że cena Sovaldi® w wariantcie z uwzględnieniem RSS będzie równa cenie urzędowej. Ponieważ rzeczywista cena efektywna sofosbuwiru będzie najprawdopodobniej niższa, przedstawione w analizie wartości ICUR należy traktować jako konserwatywne.</p> <p>Ceny rybawiryny przyjęto na poziomie cen urzędowych, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 maja 2014 r. (MZ 23/04/2015), również w wariantach analizy z uwzględnieniem RSS. Uznano bowiem, że z uwagi na prawdopodobne uzależnienie aktualnych instrumentów RSS dla RBV od jednoczesnego stosowania interferonów (interferony pegylowane i odpowiadające im preparaty rybawiryny dostarczane są przez tego samego producenta), obecne instrumenty dzielenia ryzyka nie będą obowiązywać dla terapii bez interferonu.</p> <p>Schematy dawkowania leków i czas trwania terapii określono w oparciu o projekt wnioskowanego programu lekowego (PPL Olysio 2015). W analizie podstawowej założono, że rybawirynę włącza się do schematu SMV+SOF u chorych z wyrównaną marskością wątroby.</p> <p>Koszty diagnostyki w okresie leczenia w programie obliczono na podstawie ryczałtu za diagnostykę obowiązującego w aktualnie realizowanym programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym, wynoszącego 69 punktów rozliczeniowych tj. 3 588 zł (NFZ 74/2014). Ryczałt roczny rozliczano proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie. W modelu uwzględniono ponadto koszty wizyt związanych z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia, rozliczanych poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 2 punkty tj. 104 zł/wizytę.</p> <p>Koszty jednostkowe działań niepożądanych oraz roczne koszty stanów zdrowotnych obliczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowe-</p>

Parametr	Wyjaśnienie
	<p>go, przeprowadzonego pierwotnie na potrzeby raportu HTA dla produktu leczniczego Incivo®. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości zużywanych zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych przeliczono na koszty w oparciu o katalogi świadczeń i wykazy leków obowiązujące w 2011 roku. Koszty zaktualizowano na potrzeby niniejszej analizy na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (z ang. <i>Consumer Price Index</i>). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego.</p> <p>W obliczeniach kosztów działań niepożądanych (anemii, wysypki i świądu) w trakcie leczenia przeciwwirusowego wykorzystano częstości AEs pochodzące z badania <i>COSMOS</i>.</p>
<p>Ocena użyteczności</p>	<p>Użyteczności stanów zdrowotnych (po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego) zaczerpnięto z badania <i>Wright 2006</i>. Użyteczności oszacowano pierwotnie na potrzeby analizy kosztów-użyteczności standardowej terapii przeciwwirusowej w łagodnym WZW typu C w Wielkiej Brytanii, a następnie wykorzystano m.in. w późniejszych adaptacjach modelu ekonomicznego na potrzeby NICE (<i>Shepherd 2007, Hartwell 2011</i>).</p> <p>W modelu uwzględniono utratę użyteczności w okresie leczenia przeciwwirusowego, przyjmując wartości z badania <i>Younossi 2014a</i> (-0,03).</p>

1.6 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.6.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.6.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.6.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 12 grudnia 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji, jednostki chorobowej), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) stosowanego w schemacie bez interferonu – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	hepatitis	200 543
#2	olysio OR simeprevir	158
#3	sovaldi OR sofosbuvir	281
#3	"CMA" OR "CEA" OR "CUA" OR "cost-minimization" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR „economic review"	112 637
#4	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5
Data przeszukania: 12 grudzień 2014 rok		

Tabela 42. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i aportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) stosowanego w schemacie bez interferonu – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'hepatitis'/exp OR hepatitis AND [embase]/lim	232 409
#2	'olysio'/exp OR olysio AND [embase]/lim OR 'simeprevir'/exp OR simeprevir AND [embase]/lim	729
#2	'sovaldi'/exp OR sovaldi AND [embase]/lim OR 'sofosbuvir'/exp OR sofosbuvir AND [embase]/lim	979
#3	"CMA" OR "CEA" OR "CUA" OR "cost-minimization" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost analysis" OR "economic model" OR "economic analysis" OR „economic review" AND [embase]/lim	180 787
#4	#1 AND #2 AND #3 AND #4	21
Data przeszukania: 12 grudzień 2014 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 26 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.6.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C
- Interwencja: symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny)
- Komparator: dowolna strategia leczenia;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne. Do analizy włączano publikacje z języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

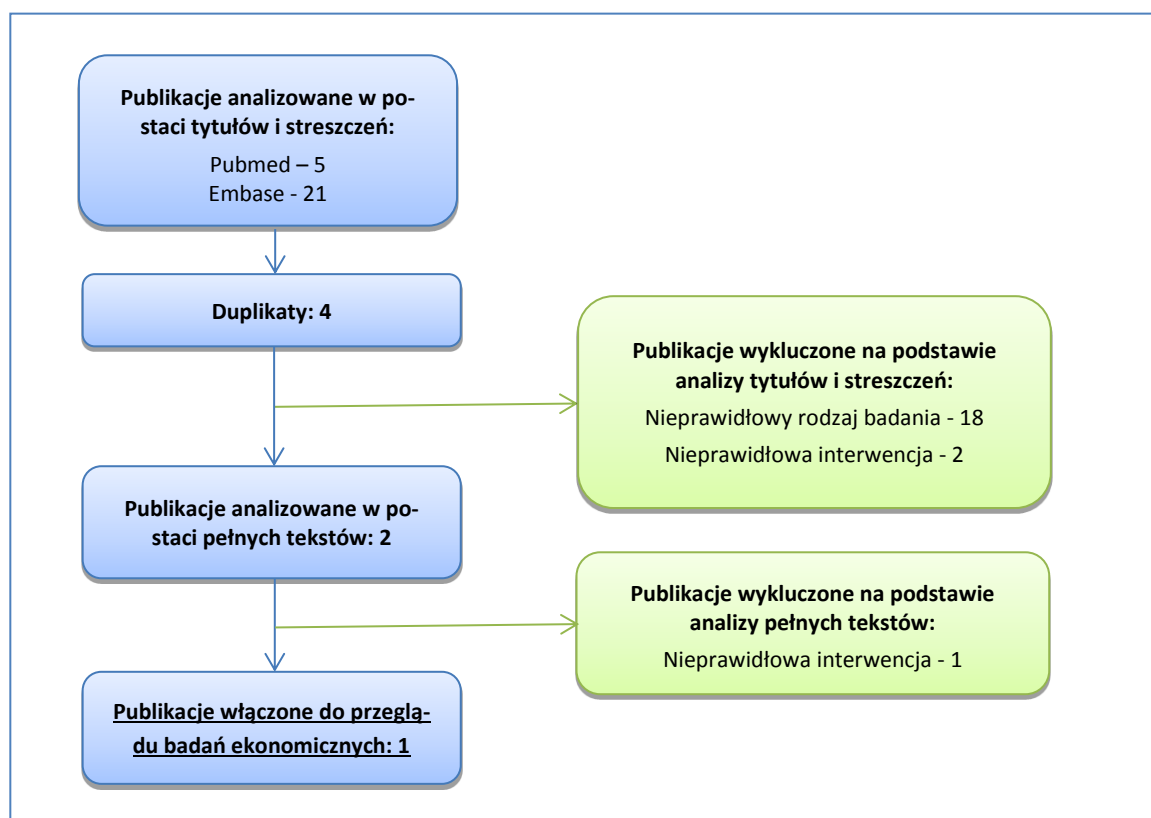
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.6.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 21 publikacji, natomiast w bazie Pubmed – 5 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 12 grudnia 2014 roku wyszukiwania, do analizy pełnych tekstów włączono 2 analizy, w tym jedną publikację pełnotekstową (*Hagan 2014*) oraz 1 publikację dostępną w formie abstraktu i prezentacji z konferencji (*Chidi 2014*).

Analizę *Chidi 2014* wykluczono z przeglądu ze względu na brak oceny kosztowej efektywności SMV+SOF±RBV jako oddzielnej strategii (w badaniu porównywano złożone strategie postępowania przeciwvirusowego, bez wyróżnienia pojedynczych interwencji). Ostatecznie do przeglądu badań ekonomicznych włączono jedną publikację pełnotekstową (*Hagan 2014*).

W analizie kosztów efektywności *Hagan 2014* populację docelową stanowili chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C z genotypem 1 HCV, z obecnością przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu. Ocenianymi interwencjami było zastosowanie 24-tygodniowego leczenia sofosbuwir / rybawiryna i 12 tygodniowa terapia sofosbuwirem / symeprewirem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonego badania wraz z wynikami dotyczącymi terapii z zastosowaniem symeprewiru.

Tabela 43. Przegląd badań ekonomicznych dla terapii SMV+SOF±RBV w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Kraj	Metodyka	Porównania	Populacja	Wyniki
<i>Hagan 2014</i>				
Stany Zjednoczone	Typ analizy: CEA/CUA Perspektywa: społeczna Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 50 lat (dożywotni) Dyskontowanie: 3%	Sofosbuwir + rybawiryna (24 tyg.; SOF+RBV) vs Symeprewir + sofosbuwir (12 tyg.; SMV+SOF)	Chorzy z genotypem 1 HCV, niekwalifikujący się do leczenia za pomocą interferonu, wcześniej nieleczeni lub leczeni przeciwwirusowo (z wyłączeniem chorych po niepowodzeniu TPV lub BOC)	Koszty: 165 336 \$ (SMV+SOF) vs 243 586 \$ (SOF+RBV) Wyniki zdrowotne: 14,69 QALY (SMV+SOF) vs 14,45 QALY (SOF+RBV) Analiza inkrementalna: SMV+SOF – terapia dominująca (oszczędności/SVR: 91 590 \$)

W badaniu *Hagan 2014* porównywano dwa schematy leczenia bez zastosowania interferonu u chorych z genotypem 1 HCV. W analizie podstawowej terapia SOF+RBV została zdominowana przez SMV+SOF. W horyzoncie dożywotnim terapia SOF+SMV była mniej kosztowna i jednocześnie bardziej efektywna w porównaniu do SOF+RBV.

1.7 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia pWZW C (SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Olysio®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), dla populacji dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4 HCV), którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem:

- wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo (*naïve*)
- uprzednio leczonych przeciwwirusowo (*experienced*).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Olysio® obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

1.7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W ramach analizy kosztów i konsekwencji przedstawiono w formie tabelarycznej szczegółową strukturę kosztów w podziale na fazę leczenia przeciwwirusowego i naturalnej progresji choroby oraz wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego.

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

Tabela 45. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej nieleczona; PPP).

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciwwirusowego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Składowa kosztu / stan zdrowotny	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciw-wirusowego
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywotnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla porównywanych strategii leczenia.

Tabela 46. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciw-wirusowego (populacja wcześniej nieleczonej).

Wyniki zdrowotne	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciw-wirusowego
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	93,3%	17,9% *
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	5,5%	30,0%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2,7%	12,9%
Przeszczerpiecie wątroby	1,0%	5,1%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	6,2%	31,8%

Wyniki zdrowotne	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciwwirusowego
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	30,19	26,18
Lata życia [dyskontowane]	18,09	16,46
QALY [niedyskontowane]	23,12	17,19
QALY [dyskontowane]	13,82	10,96

* odsetek dożywności, z uwzględnieniem przypadków samoistnej eliminacji wirusa

Leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 1,64 zyskanych lat życia i 2,87 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 75 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV+SOF±RBV u 100 chorych, można uniknąć 24 epizodów niewyrównanej marskości, 10 przypadków HCC, 4 przeszczepień wątroby oraz 25 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.7.1.2 Chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (experienced)

W poniższych tabelach przedstawiono, kolejno z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego (PPP), zdyskontowane koszty poszczególnych strategii, przypadające na jednego chorego w horyzoncie dożywności.

Tabela 47. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej leczona; PPP+P).

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

Tabela 48. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej leczona; PPP).

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

Poniższa tabela przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych (QALY, LYG, odsetki wyleczonych oraz dożywnie prawdopodobieństwo odległych powikłań marskości) dla porównywanych strategii leczenia.

Tabela 49. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego (populacja wcześniej leczona).

Wyniki zdrowotne	SMV+SOF±RBV	brak leczenia przeciwwirusowego
Odsetki chorych [%]		
Wyleczenie (SVR)	95,2%	17,6% *
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	5,1%	31,3%
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	2,7%	13,5%
Przeszczepienie wątroby	0,9%	5,3%
Zgon związany z powikłaniami WZW-C	5,9%	33,2%
Czas [lata]		
Lata życia [niedyskontowane]	30,25	25,86
Lata życia [dyskontowane]	18,11	16,31
QALY [niedyskontowane]	22,94	16,83
QALY [dyskontowane]	13,71	10,76

* odsetek dożywni, z uwzględnieniem przypadków samoistnej eliminacji wirusa

Leczenie przeciwwirusowe z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny) generuje dodatkową korzyść zdrowotną w wysokości 1,80 zyskanych lat życia i 2,96 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości dyskontowane) oraz 77 dodatkowych wyleczeń w populacji 100 leczonych. Stosując schemat SMV+SOF±RBV u 100 chorych, można uniknąć 26 epizodów niewyrównanej marskości, 10 przypadków HCC, 4 przeszczepień wątroby oraz 27 zgonów związanych z powikłaniami marskości.

1.7.2 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.7.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.7.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej nieleczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

	SMV+SOF±RBV	Brak leczenia	ICER	ICER (z uwzględnieniem RSS)	ICER (z uwzględnieniem RSS)
Wariant podstawowy
Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka

1.7.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej nieleczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

	SMV+SOF±RBV	Brak leczenia	ICER	ICER (z uwzględnieniem RSS)	ICER (z uwzględnieniem RSS)
Wariant podstawowy
Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.7.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej nieleczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.2.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej nieleczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7.3 Wyniki analizy inkrementalnej: chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (*experienced*)

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.7.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.7.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej leczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV

1.7.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej leczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV	SMV+SOF±RBV

[Redacted text]

1.7.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.7.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej leczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

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

[Redacted text]

1.7.3.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności symeprewiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryny), w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia przeciwwirusowego u wcześniej leczonych pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

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

[Redacted text]

1.7.4 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Olysio® (7 kapsulek a 150 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania leczenia przeciwwirusowego w schemacie SMV+SOF±RBV jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Analizę wykonano dla wariantów z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. W pierwszym przypadku obliczano progową cenę efektywną produktu Olysio® po uwzględnieniu RSS, natomiast w wariantcie bez RSS – progową oficjalną cenę netto sprzedaży.

1.7.4.1 Wyniki analizy progowej: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-żyteczności w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (populacja wcześniej nieleczona).

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

1.7.4.2 Wyniki analizy progowej: chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo

Wyniki analizy progowej ceny produktu Olysio® (7 kaps. a 150 mg) w ramach analizy kosztów-żyteczności w populacji pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (populacja wcześniej leczona).

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

1.8 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości (AW) wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.8.1 Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników CUA zawiera tabela poniżej. AW miała charakter jednokierunkowy (np. prawdopodobieństwa SVR) lub wielokierunkowy (np. jednoczesna przyjęcie skrajnych wartości użyteczności wszystkich stanów zdrowotnych).

Tabela 60. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Skuteczność kliniczna SMV+SOF±RBV (trwała odpowiedź wirusologiczna)			
% SVR, chorzy uprzednio nieleczeni	F0-F2: 95,1% F3-F4: 89,5% (COSMOS)	Minimalne (dolna granica 95% CI) F0-F2: 86,7% F3-F4: 72,2%	zakres w oparciu o 95% CI
		Maksymalne (górną granicę 95% CI) F0-F2: 99,4% F3-F4: 98,7%	
		Alternatywne (badanie <i>TRIO</i>): 83%	alternatywne źródła danych (badania bez randomizacji)
Alternatywne (badanie <i>INSPIRE C</i>): 96,7%			
% SVR, chorzy uprzednio leczeni	F0-F2: 95,1% F3-F4: 95,5% (COSMOS)	Minimalne (dolna granica 95% CI) F0-F2: 86,7% F3-F4: 83,6%	Zakres w oparciu o 95% CI
		Maksymalne (górną granicę 95% CI) F0-F2: 99,4% F3-F4: 99,9%	
		Alternatywne (badanie <i>TRIO</i>): 81%	alternatywne źródła danych (badanie bez randomizacji)
Samoistna eliminacja wirusa HCV RNA			
Prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA	0,0084 / rok (na podst. <i>Olysio AK 2014</i>)	Minimalne: 0,00002 / rok Maksymalne 0,024 / rok	Skrajne wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa HCV RNA w ramieniu SMV+SOF±RBV	nie	tak	alternatywny scenariusz

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Stadia zaawansowania włóknienia, w których możliwa jest samoistna eliminacja wirusa HCV RNA	F0-F4	F0-F3	alternatywny scenariusz
Prawdopodobieństwa przejść między stadiami zaawansowania włóknienia (F0 -> F4)			
łagodne WZW C → umiarkowane WZW C	0,064 (na podst. <i>Thein 2008</i>)	Minimalne: 0,025 (<i>Shepherd 2007</i>) Maksymalne: 0,081 (<i>Lidgren 2007</i>)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
umiarkowane WZW C → wyrównana marskość wątroby	0,094 (na podst. <i>Thein 2008</i>)	Minimalne: 0,037 (<i>Shepherd 2007</i>) Maksymalne: 0,135 (<i>Lidgren 2007, Poynard 1997</i>)	Zakres w oparciu o przegląd literatury
Użyteczności stanów zdrowia			
Zestaw użyteczności	<i>Wright 2006 (zob. Tabela 23)</i>	Minimalne (zob. Tabela 24) Minimalne (zob. Tabela 24)	zakres w oparciu o 95% CI
Koszty stanów zdrowotnych			
Koszty stanów zdrowotnych	Tabela 37	Minimalne (zob. Tabela 72) Maksymalne (zob. Tabela 72)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów
Koszty działań niepożądanych			
Koszty działań niepożądanych	Tabela 36	Minimalne (zob. Tabela 73) Maksymalne (zob. Tabela 73)	Zakres na podstawie skrajnych oszacowań ekspertów

Parametr / założenie	Założenie/wartość w analizie podstawowej (źródło danych)	Założenie/wartość w analizie wrażliwości (źródło danych)	Uzasadnienie zakresu zmienności
Charakterystyka wyjściowa kohorty			
Charakterystyka demograficzna pacjentów (wiek, struktura płci)	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badania COSMOS	Charakterystyka pacjentów z badania RCT
Rozkład stopni włóknienia wątroby	Na podstawie danych z polskiego rejestru SMPT (n=813)	Kohorta badania COSMOS	
Stosowanie rybawiryny z SMV+SOF			
Odsetek chorych, u których stosuje się SMV+SOF z rybawiryną	13,7% (chorzy wcześniej nieleczeni); 15,1% (chorzy wcześniej leżeni)	Minimalny: brak stosowania RBV Maksymalny: 97%	Dodanie RBV do SMV+SOF nie jest wymagane na podst. danych z SMPT
Cena rybawiryny w analizie z uwzględnieniem RSS	Na poziomie ceny urzędowej (zob. <i>Tabela 27</i>)	Na poziomie aktualnej ceny efektywnej - średnio 0,81 zł/tydzień leczenia (na podst. Komunikat DGL 28/11/2014)	Wariant zakładający, że aktualne instrumenty RSS dla RBV będą obowiązywać również dla terapii bez interferonu
Inne			
Roczna stopa dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	5% (koszty); 3,5% (wyniki)	5% (koszty); 5% (wyniki)	Warianty zalecane w AOTM 2010
		5% (koszty); 0% (wyniki)	
		Brak dyskontowania	
Horyzont modelu	dożywotni	30 lat	Horyzont pośredni
		50 lat	

1.8.2 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy wcześniej nieleczeni przeciwwirusowo (naïve)

1.8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	█	████
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania INSPIRE C	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryne	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryne	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Aktualna cena efektywna rybawiryny	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████

1.8.2.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania INSPIRE C									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawirynę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawirynę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Aktualna cena efektywna rybawiryny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.2.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania INSPIRE C									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryneę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryneę	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont modelu: 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont modelu: 50 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

1.8.2.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania INSPIRE C									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.8.3 Wyniki analizy wrażliwości: chorzy wcześniej leczeni przeciwwirusowo (*experienced*)

1.8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.1.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Aktualna cena efektywna rybawiryny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.8.3.1.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawirynę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawirynę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Aktualna cena efektywna rybawiryny	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.8.3.2.1 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Minimalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.8.3.2.2 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Wariant podstawowy									
Minimalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Maksymalne prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV									
Prawdopodobieństwo SVR dla SMV+SOF±RBV z badania TRIO									
Minimalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Maksymalne prawdopodobieństwo samoistnej eliminacji wirusa									
Uwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa w ramieniu SMV+SOF±RBV									
Nieuwzględnienie samoistnej eliminacji wirusa u chorych z marskością									
Minimalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Maksymalne prawdopodobieństwo F0/2 -> F3									
Minimalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Maksymalne prawdopodobieństwo F3 -> F4									
Minimalne użyteczności stanów zdrowia									
Maksymalne użyteczności stanów zdrowia									
Minimalne koszty stanów zdrowia									

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – SMV+SOF±RBV [zł]	Koszty – brak leczenia [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – SMV+SOF±RBV [QALY]	Efekty – brak leczenia [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Olysio® [zł]
Maksymalne koszty stanów zdrowia	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalne koszty działań niepożądanych	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Charakterystyka demograficzna pacjentów: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Rozkład stopni włóknienia: z badania COSMOS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalny odsetek stosujący rybawiryneę	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 5% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5% (koszty), 0% (wyniki)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 30 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont modelu: 50 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████

1.9 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania w warunkach polskich symeprewiru (Olysio®) w skojarzeniu z sofosbuwirem, z lub bez rybawiryiny (schemat SMV+SOF±RBV) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) wywołanego genotypem 1 lub 4 HCV, niezależnie od wcześniejszej terapii i stopnia zaawansowania włóknienia, u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie mogą stosować terapii interferonem. Ocenę opłacalności terapii symeprewirem z sofosbuwirem (z lub bez rybawiryiny) przeprowadzono w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego (chorzy obserwowani i leczeni objawowo).

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności dla porównania schematu SMV+SOF±RBV z brakiem leczenia przeciwwirusowego jednoznacznie wskazuje na opłacalność zastosowania leków bezpośrednio działających na wirusa w terapii bez interferonu u pacjentów z genotypami 1 i 4, zarówno w subpopulacji wcześniej nieleczonej jak i uprzednio leczonej przeciwwirusowo.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak każdy model farmakoekonomiczny, model kosztów-użyteczności symeprewiru stanowi syntezę różnorodnych źródeł danych epidemiologicznych, klinicznych, kosztowych, opinii eksperckich, badań dotyczących użyteczności i naturalnej progresji choroby. W analizie wykorzystano między innymi trzy badania własne, przeprowadzone pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej dla leku Incivo® (telaprewir), innego leku z grupy inhibitorów proteazy wytwarzanego przez Wnioskodawcę. Badania omówiono szerzej w oddzielnych załącznikach (*Aestimo 2012a*, *Aestimo 2012b*, *Aestimo 2012c*). Badanie dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem i monitorowaniem chorych na przewlekłe WZW C miało na celu dostarczenie danych umożliwiających oszacowanie rocznych kosztów leczenia w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu. Oszacowania rodzaju i ilości zużywanych zasobów w zdefiniowanych stanach zdrowotnych dokonywali eksperci kliniczni zaproszeni do uczestnictwa w ankiecie. Choć należy mieć na uwadze, że dane oparte na opinii ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż wyniki pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych, w świetle braku publikowanych, opartych na prospektyw-

nej ocenie chorych, badań kosztów leczenia WZW C w Polsce, oszacowania wykorzystane w analizie uznano za najbardziej wiarygodne spośród dostępnych źródeł danych.

Kolejne z przeprowadzonych badań miało na celu dostarczenie danych dotyczących kliniczno-demograficznej charakterystyki chorych na przewlekłe WZW C (genotyp 1 HCV) leczonych przeciwwirusowo w Polsce oraz dodatkowych danych pozwalających określić standardy leczenia i zużycie zasobów związanych z terapią przeciwwirusową. Zgromadzone dane kliniczno-demograficzne wykorzystano w modelu do określenia charakterystyki kohorty wejściowej modelu, w szczególności rozkładu wieku i wyjściowego zaawansowania włóknienia. Pewne ograniczenie badania stanowi niewielka liczba uczestniczących ośrodków klinicznych – uzyskano dane z 3 ośrodków, co stanowi około 5% wszystkich placówek objętych kontraktami na świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia przewlekłego WZW typu C w 2011 r. Z drugiej strony, badana próba chorych była duża (N=813) i obejmowała wszystkich pacjentów z genotypem 1 HCV leczonych w wyżej wymienionych ośrodkach w okresie pięciu lat, a ośrodki uczestniczące w badaniu reprezentowały różne regiony Polski. Pomimo występowania pewnych różnic w wyjściowej charakterystyce leczonych (m.in. pod względem odsetków leczonych po raz pierwszy lub w ramach reterapii) nie wydaje się, by mogło to spowodować istotne zafałszowanie wyników. Inne ograniczenia związane są z retrospektywnym charakterem badania oraz zawężeniem zakresu dostępnych danych do informacji sprawozdawanych przez świadczeniodawców w ramach Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, w oparciu o który gromadzono dane.

W ramach ostatniego badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pięciu ekspertów klinicznych – specjalistów z zakresu chorób zakaźnych (w tym członków Polskiej Grupy Ekspertów HCV), zbierano dane przede wszystkim na potrzeby analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Ekspertów poproszono dodatkowo o przedstawienie oszacowań niepewnych lub specyficznych dla warunków polskich parametrów modelu, w tym prawdopodobieństw wykonania przeszczepienia wątroby u zakażonych HCV z HCC lub marskością niewyrównaną oraz ryzyka rocznej progresji do stanu niewyrównanej marskości u chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w stadium marskości wyrównanej. W świetle braku bardziej wiarygodnych danych, oszacowania pochodzące od ekspertów mogą stanowić akceptowalne źródło parametrów modelu, przy czym należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność oszacowań eksperckich w hierarchii dowodów naukowych.

Dane dotyczące naturalnej progresji choroby oparto na możliwie najbardziej wiarygodnych źródłach zidentyfikowanych w ramach przeglądu wtórnych badań prognostycznych i przeglądu analiz ekonomicznych. Należy mieć świadomość, że naturalna progresja wirusowego zapalenia wątroby typu C stanowi wypadkową wielu indywidualnych czynników ryzyka, takich jak np. czas od zakażenia, płeć,

genotyp HCV, transfuzja krwi, spożycie alkoholu (*Poynard 1997, Thein 2008*). Ponieważ model miał charakter kohortowy, co oznacza, że pacjenci znajdujący się w tym samym stanie zdrowotnym stanowili homogeniczną grupę o wspólnej charakterystyce klinicznej, nie było możliwe uzależnienie prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stadiami zaawansowania choroby od większości indywidualnych czynników ryzyka progresji. W przypadku kluczowych prawdopodobieństw przejść między wczesnymi stadiami włóknienia możliwe było co prawda wyznaczenie prawdopodobieństw specyficznych dla genotypu 1 HCV, jednak dostępne dane dotyczące progresji WZW w zaawansowanych stadiach nie wyszczególniały nawet genotypu wirusa. Uwzględnienie w modelu wpływu różnych czynników ryzyka na prawdopodobieństwo progresji WZW C na poziomie indywidualnego chorego wymagałoby znaczącej przebudowy struktury modelu, w szczególności zastosowania probabilistycznej techniki mikrosymulacji Monte Carlo. Modelowanie na poziomie kohortowym (a nie indywidualnym) stanowi standardową technikę modelowania kosztowej efektywności leczenia przeciwwirusowego, zatem przyjęcie stałych w czasie prawdopodobieństw przejść nie należy traktować jako istotnego ograniczenia analizy.

Strukturę modelu oparto na globalnym modelu kosztów-użyteczności symeprewiru, udostępnionym przez Zlecającego z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Należy zaznaczyć, że adaptacja modelu nie polegała wyłącznie na uwzględnieniu polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów. W związku z wymogami określonymi w polskich wytycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTM 2010*) parametry skuteczności oparto na własnej analizie efektywności klinicznej (*Olysio AK 2014*), przeprowadzono także szereg przeglądów literatury na potrzeby oszacowania parametrów związanych z użytecznością i naturalną progresją choroby. W ramach adaptacji, strukturę modelu globalnego symeprewiru rozszerzono ponadto o możliwość modelowania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów nieleczonych przeciwwirusowo, co pozwoliło na przeprowadzenie bardziej konserwatywnego oceny ekonomicznej schematu SMV+SOF. Wreszcie, celem możliwie najbardziej wiernego odzwierciedlenia warunków polskich, charakterystykę modelowanej kohorty określono w oparciu o polskie dane z rejestru pacjentów leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla symeprewiru w najważniejszych bazach publikacji medycznych (zob. Rozdział 1.6). W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę typu kosztów-użyteczności, oceniającą opłacalność zastosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem (terapia 12-tygodniowa) w warunkach amerykańskich, u chorych zakażonych genotypem 1 HCV z obecnością przeciwwskazań lub nietolerancji interferonu (*Hagan 2014*). Nie zidentyfikowano natomiast badań ekonomicznych dla

schematu SMV+SOF±RBV w leczeniu chorych genotypem 4 HCV. W odróżnieniu od niniejszej analizy, w badaniu *Hagan 2014* przeprowadzono komparację z aktywnym schematem leczenia przeciwwirusowego (24-tygodniowe leczenie w skojarzeniu sofosbuwir + rybawiryna). Ze względu na rutynowe obecnie stosowanie schematów opartych na sofosbuwirze w Stanach Zjednoczonych, porównanie schematów SMV+SOF i SOF+RBV w warunkach amerykańskich wydaje się w pełni uzasadnione, podczas gdy w warunkach polskich komparator ten pozostaje opcją nier refundowaną. Nie można jednak wykluczyć, że w przypadku zakładanego rozszerzenia programu lekowego o terapię SMV+SOF, równolegle refundacją zostałyby objęte także inne schematy oparte na sofosbuwirze, w tym SOF+RBV. Strategia ta mogłaby stanowić wówczas realną alternatywę dla ocenianej interwencji, stąd zasadne wydaje się odniesienie do wyników analizy *Hagan 2014* w kontekście warunków polskich. W scenariuszu podstawowym analizy *Hagan 2014*, jak również we wszystkich wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, terapia SMV+SOF była strategią dominującą, tzn. stanowiła opcję mniej kosztowną i bardziej skuteczną od schematu SOF+RBV. Na podstawie wyższego odsetka trwałych wyleczeń w grupie SMV+SOF oraz aktualnych relacji cenowych Olysio® i Sovaldi® można stwierdzić, że identyczne wnioski uzyskano by dla analogicznego porównania w warunkach polskich. Schemat SMV+SOF±RBV jest stosowany dwukrotnie krócej niż SOF+RBV (przy jednakowych dawkach dobowych sofosbuwiru w obu schematach), zatem ze względu na niższą cenę Olysio® za dzienną terapię, koszty leków przeciwwirusowych są niższe w schemacie z symeprewirem. Dodatkowo, krótszy czas leczenia wiąże się z niższym kosztem monitorowania leczenia, a w konsekwencji wyższego odsetka wyleczeń w ramieniu SMV+SOF±RBV, dożywotnio występują oszczędności kosztów leczenia odległych powikłań marskości. Analogiczne porównania z innymi nowatorskimi schematami bez interferonu nie są na obecną chwilę możliwe ze względu na brak wiarygodnych danych o cenach efektywnych DAA.

1.10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Cena sofosbuwiru (produkt leczniczy Sovaldi®) po zakładanym wprowadzeniu do programu lekowego nie jest obecnie znana. Wiarygodne określenie kosztów leku w warunkach polskich jest utrudnione, m.in. ze względu na fakt, że ceny proponowane przez producenta leku różnią się między poszczególnymi państwami UE. Dodatkowy czynnik warunkujący wysokość oficjalnej ceny Sovaldi® stanowią nieznane schematy podziału ryzyka. Ze względu na znaczący udział sofosbuwiru w całkowitym koszcie strategii SMV+SOF±RBV, cena sofosbuwiru stanowi wrażliwy parametr analizy ekonomicznej. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie z uwzględnieniem RSS cenę efektywną sofosbuwiru zakładano na poziomie ceny oficjalnej, w związku

z czym przedstawione koszty uzyskania QALY można traktować jako oszacowania konserwatywne.

- W badaniu *COSMOS*, stanowiącym źródło danych o efektywności klinicznej schematu SMV+SOF±RBV, nie uczestniczyli chorzy z nawrotem wirerii oraz częściową odpowiedzią na uprzednie leczenie, jak również chorzy z genotypem 4 HCV. W związku z tym w analizie założono:
 - jednakową skuteczność u chorych uprzednio leczonych bez względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię (na poziomie obserwowanym dla populacji z całkowitym brakiem odpowiedzi, co - z uwagi na szczególnie niekorzystne rokowanie u *null responders* - należy uznać za założenie konserwatywne). Ponadto, w odnalezionym badaniu bez randomizacji (*TRIO*), do którego włączano chorych niezależnie od rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą terapię, odsetki SVR u chorych z brakiem odpowiedzi lub nawrotem/częściową odpowiedzią były identyczne w analizie ITT, co wskazuje na jednakową skuteczność SMV+SOF±RBV we wszystkich subpopulacjach *experienced*
 - jednakową skuteczność leczenia niezależnie od genotypu (1 lub 4); należy przy tym zaznaczyć, że zakażenie genotypem 4 HCV jest stosunkowo rzadkie, ale wykazuje podobny przebieg do genotypu 1, należy więc oczekiwać podobnej skuteczności symeprewiru z sofosbuwirem, która w najczęstszym genotypie 1 została wiarygodnie udowodniona.
- Z powodu braku publikowanych badań dotyczących kosztów leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz zużycia zasobów związanych z powikłaniami marności w przebiegu przewlekłego WZW C w warunkach polskich, oszacowania zużytych zasobów uzyskano od polskich ekspertów klinicznych, specjalistów w zakresie chorób zakaźnych. Opinie ekspertów są obarczone większym stopniem niepewności niż dane obserwacyjne pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych badań zużycia zasobów w reprezentatywnej próbie chorych. Ponadto koszty szacowano w oparciu o ceny z 2011 r., w związku z czym wymagana była ich aktualizacja poprzez uwzględnienie współczynnika CPI. Przeprowadzona analiza wrażliwości ze względu na koszty AEs i stanów zdrowotnych nie wykazała jednak istotnego wpływu ww. parametrów na wyniki inkrementalne.

1.11 Wnioski końcowe



Należy podkreślić, że na podstawie wytycznych EASL, terapia SIM/SOF stanowi jedyną opcją reterapii dla chorych z genotypami 1 i 4 po niepowodzeniu leczenia SOF/LDV (Harvoni). Tym samym brak refundacji dla sofosbuwiru jako pojedynczej cząsteczki zamyka drogę refundowanego leczenia bezinterferonowego dla tych pacjentów.

Ograniczenia analizy wynikają przede wszystkim z nieznaney na chwilę obecną ceny sofosbuwiru w warunkach polskich, w tym ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, oraz stopnia zaawansowania postępowania refundacyjnego w zakresie produktu leczniczego Sovaldi® (sofosbuwir). Mając jednak na uwadze pilną potrzebę wdrożenia leczenia bezinterferonowego dla najbardziej potrzebującej grupy pacjentów, dla których w obecnej sytuacji nie ma żadnej możliwej do zastosowania opcji terapeutycznej, na potrzeby analizy przyjęto, iż zarówno symeprewir jak i sofosbuwir, w schemacie bez zastosowania interferonów, uzyskają pozytywną decyzję refundacyjną w zbliżonym okresie.

2. Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Annemans 2004** Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and costeffectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67(1): 1–8.
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM-RK-4351-1/2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-1/2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Data ukończenia: 07.11.2012.
- Bennett 1997** Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1997;127(10):855-65.
- Bernfort 2006** Bernfort L, Sennfält K, Reichard O. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. Scand J Infect Dis 2006;38(6-7):497-505.
- Björnsson 2009** Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O, Kalaitzakis E. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. Scand J Gastroenterol 2009;44(7):878-87.
- Bosch 2004** Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-16.
- Bréchet 1998** Bréchet C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, Papanikolaou A, Hadziyannis S, Romeo R, Colombo M, Rodes J, Bruix J, Williams R, Naoumov N. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. J Hepatol. 1998 Aug;29(2):173-83.
- Bruix 1989** Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet. 1989 Oct 28;2(8670):1004-6.
- Buti 2000** Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naïve patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2000;33(4):651-8.
- Buti 2005** Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Angel Casado M, Fosbrook L, Esteban R. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;42(5):639-45.

- Cardoso 2010** Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* 2010;52(5):652–7.
- Chhatwal 2013** Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, Esteban-Mur R, Elbasha EH. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value Health.* 2013 Sep-Oct;16(6):973-86.
- Chidi 2014** Chidi AP, Rogal SS, Bryce CL, Fine MJ, Good CB, Myaskovsky L, Rustgi VK, Tsung A, Smith KJ. Cost-effectiveness of novel hepatitis C drug regimens among treatment-experienced U.S. veterans. *Hepatology* (2014) 60 SUPPL. 1 (234A).
- Chong 2003** Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):630-8.
- ChPL Olysio** OLYSIO 150 mg kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.06.2014 r. 14/05/2014 Olysio -EMA/H/C/002777. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
- Colombo 1989** Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, Dioguardi N, Houghton M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1989 Oct 28;2(8670):1006-8.
- COSMOS (Lawitz 2014)** Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014 Nov 15;384(9956):1756-65.
- Dusheiko 1995** Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 1995;22(6):1863-73.
- El Khoury 2014** El Khoury AC, Vietri J, Prajapati G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2014; 35(3):200-206
- El-Attar 2010** El-Attar MM, Ahmed MA-H, Shehata Hasan M, Aly MA, Nasr AM. Spontaneous viral clearance of chronic HCV infection in Upper Egypt: A community-based study with a 10year follow-up. *Arab J Gastroenterol.* 2010;11(4):197-201.
- El-Refaie 1996** El-Refaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M, Soliman el-S, Nasr S, Mokhtar N, Amer K, Scheuer PJ, Dhillon AP. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol.* 1996 Mar;24(3):277-85.
- El-Serag 2007** El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2557-76.
- Fattovich 1997** Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basha J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.

- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Analysis of risk factors related to HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(12):1213-7.
- Fonseca 2009** Fonseca MCM, Araújo GTB de, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009;13(3):191-9.
- Franceschi 2006** Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Chemin I, Trépo C, Crovatto M, Talamini R. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Apr;15(4):683-9.
- García-Contreras 2006** García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, Abud-Bastida F, Garduño-Espinosa J. Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Arch Med Res* 2006;37(5):663-73.
- Gerken 2007** Gerken S, Nechelpot M, Annemans L, Peraux B, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in patients with moderate chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70(2):177-87.
- Gerken 2007a** Gerken S, Nechelpot M, Annemans L, Peraux B, Mouchart M, Beguin C, Horsmans Y. A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14(8):523-36.
- Goeser 1994** Goeser T, Müller HM, Solbach C, Toex U, Kommerell B, Theilmann L. Hepatitis C virus, alcoholic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jun;3(4):311-5.
- Grieve 2002** Grieve R, Roberts J. Economic evaluation for hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65(2):104-9.
- Grieve 2006** Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, Bassendine M, Main J, Thomas H. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55(9):1332-8.
- Grishchenko 2009** Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, Irving WL. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):171-80.
- GUS 2014** Trwanie życia w 2013 r. Informacje i opracowania statystyczne. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (data dostępu 16.09.2014)
- GUS 2014a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. Półroczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1989-2014. Główny Urząd Statystyczny, 2014.
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/>
<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/polroczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1989-2014/>
Data dostępu 16.09.2014.

- GUS 31/10/2014** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012.
<http://stat.gov.pl//sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html?pdf=1>
- Gutkowski 2010** Gutkowski K, Hartleb M, Kajor M. Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne [Hepatocellular carcinoma – diagnostic dilemmas]. Przegląd Gastroenterologiczny 2010;5 (2): 61-7.
- Hagan 2014** Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. Hepatology 2014; 60(1):37-45
- Hartwell 2011** Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
- Hornberger 2006** Hornberger J, Farci P, Prati D, Zeuzem S, Green J, Patel KK. The economics of treating chronic hepatitis C patients with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin presenting with persistently normal aminotransferase. J Viral Hepat 2006;13(6):377-86.
- Hsu 2009** Hsu PC, Krajden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? Liver Int 2009;29(3):449-58.
- Hsu 2012** Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, Weiss AA, Krahn MD. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(1):149-57.
- INSPIRE C (Basu 2014)** Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Interferon ineligible naïve chronic hepatitis C genotype I subjects treated with simeprevir and sofosbuvir in special population (psychiatric). An open label prospective clinical pilot study; INSPIRE C Study. Hepatology. 2014;60(4_suppl):708A.
- Ishida 2004** Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. Hepatol Res 2004;28(3):125-36.
- John-Baptiste 2009** John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. Am J Gastroenterol 2009;104(10):2439-48.
- Juszczak 2014** Juszczak J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarska A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Milikiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczeklik A (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014; 1049-1131.
- Kim 1997** Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Thorneau TM, Dickson ER, Evans RW, Gross JB Jr. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1997;127(10):866-74.
- Komunikat DGL 28/11/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia

	nia 2014 r. http://www.nfz.gov.pl/new/art/6405/ref_w_chem_pl_sty_sier_2014.xls
Krawczyk 2008	Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy [Hepatocellular carcinoma]. Medical Science Review - Hepatologia 2008;8:92-9.
Kubicka 2000	Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. Liver. 2000;20(4):312-8.
Kuper 2000	Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, Hadziyannis S, Tasopoulos N, Lagiou P, Trichopoulos D, Stuver S. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays. Cancer Causes Control. 2000;11(2):171-5.
Lee 2013	Lee M-H, Yuan Y, Yang H-I, Lu S-N, Lin Y-J, Liu P-J, Chien Y-C, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, L'Italien G, Chen C-J. Genome-wide association study to identify potential single nucleotide polymorphisms associated with spontaneous hepatitis C virus clearance among chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2013;58:S192.
Lidgren 2007	Lidgren M, Hollander A, Weiland O, Jönsson B. Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life. Scand J Gastroenterol 2007;42(7):867-77.
Lin 2006	Lin W-A, Tarn Y-H, Tang S-L. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(10):1483-93.
Lundberg 1999	Lundberg L, Johannesson M, Isacson D, Borgquist L. Health-state utilities in a general population in relation to age, gender and socioeconomic factors. Eur J Public Health 1999;9:211-7.
Małkowski 2008	Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński J, Pacholczyk M, Łągiewska B. Przeszczepienie wątroby u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym [Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma]. Medical Science Review - Hepatologia 2008;8:106-8.
McLernon 2008	McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. Med Decis Making 2008;28(4):582-92.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 23/04/2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
MZ.PLR.4600.146.2015.5.KWA	Pismo Ministra Zdrowia nr PLR.4600.146.2015.5. KWA informujące, że na podstawie art. 31 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), Minister Zdrowia informuje, iż pismem nr AOT-MiT-OT-4351-25/KSM/2015 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przysłał uwagi do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Olysio (symeprewir), kaps. twarde po 150 mg, 7 kaps., kod EAN: 5909991142360.
NFZ 74/2014	Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20

- listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- Olysio AK 2014** Kaczor MP i wsp. Olysio® (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. Aestimo, Kraków 2014.
- Olysio APD 2014** Kaczor MP i wsp. Olysio® (symeprewir) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2014.
- Orlewska 2003** 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;4:3-15.
- Panasiuk 2013** Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomaszewicz K, Jabłkowski M, Kryczka W, Zarebska-Michaluk D, Stepień P, Garlicki AM, Kozłowska J, Wiercińska-Drapało A, Zasik E, Mazur W, Dobracka B, Dobracki W, Simon K, Ryzko J, Pawłowska J, Dzierżanowska-Fangrat K, Januszkiewicz-Lewandowska D, Szenborn L, Zaleska I, Rokitka M, Strawińska E, Balinowska K, Smiatacz T, Stalke P, Sikorska K, Łakomy A, Zdrojewski M, Lachowicz A. Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(1):11-6, 99-103.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- PGE HCV 2014** Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. Polska Grupa Ekspertów HCV: Waldemar Halota, Robert Flisiak, Anna Boroń-Kaczmarska, Jacek Juszczyk, Małgorzata Pawłowska, Krzysztof Simon, Krzysztof Tomaszewicz, Piotr Małkowski.
http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf (data dostępu: 16 września 2014 r.)
- Poltransplant 2010** *Poltransplant*. Biuletyn informacyjny, nr 1 (18). Marzec 2010.
- Poltransplant 2013** *Poltransplant*. Biuletyn informacyjny, nr 1 (21). Marzec 2013.
- Potemski 2009** Potemski P. Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi? *Onkol Prak Klin* 2009;5(6): 229-36.
- Poynard 1997** Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
- PPL Olysio 2015** Opis projektu programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”
- PPPZ 2011** Zakażenia i zachorowania etiologii HCV - klinika, diagnostyka, leczenie. Pilotażowy Program Profilaktyki Zakażeń HCV (prezentacja dostępna online dn. 25 września 2014 r. pod adresem <http://oswiata.sanepid.olsztyn.pl/wp-content/uploads/2011/02/Klinika-diagnostyka-leczenie-HCV.pdf>
- Ratcliffe 2002** Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M. Assessing healthrelated quality of life pre and post liver transplantation: a prospective multi-centre study. *Liver Transpl* 2002;8:263-70.

- Ruiz 1992** Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj JI, Herrero JI, Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1992;16(3):637-41.
- Salomon 2003** Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003;290(2): 228-37.
- Samp 2014** Samp JC, Perry R, Piercy J, Baran RW. Utility values of hepatitis C patients in France: Results by liver disease stage and treatment outcome. *Value Health* 2014; 17(3):A279.
- Scalone 2013** Scalone L, Ciampichini R, Faggioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res*. 2013 Sep;22(7):1707-16.
- Scott 2006** Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, Gretch DR. High rate of spontaneous negativity for Hepatitis C Virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska natives. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):945-52.
- Sennfält 2001** Sennfält K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:870-6.
- Shepherd 2004** Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(39):iii-iv, 1-125.
- Shepherd 2007** Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(11):1-205, iii.
- Sherman 2004** Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. Health values of patients with chronic hepatitis C infection *Arch Intern Med* 2004;164(21):2377-82.
- Sherman 2013** Sherman K, Muir A, Aggarwal J, Donepudi M, Goss T, Martin M, Vera-Llonch M, Younossi Z. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-experienced chronic hepatitis C patients: Post-HOC analyses from the realize study. *J Hepatol* 2013; 58:S372
- Shiell 1999** Shiell A, Brown S, Farrell GC. Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med J Aust* 1999;171(4):189-93.
- Siebert 2001** Siebert U, Ravens-Sieberer U, Sroczynski G, Wong JB, Kuntz KM, Kallinowski B, Graf von der Schulenburg JM, Bullinger M, Rossol S. Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C. *AASLD Annual Meeting 2001, Hepatology* 2001; Abstract 194:222A.
- Siebert 2003** Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. 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):425-32.

- Siebert 2005** Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Aidselburger P, Kurth BM, Bullinger M, von der Schulenburg J-MG, Wong JB, Rossol S. Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ* 2005;6(2):112-23.
- Siebert 2009** Siebert U, Sroczynski G, Aidselburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *Pharmacoeconomics* 2009;27(4):341-54.
- STA BOC 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) Hepatitis C (genotype 1) – boceprevir.; 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/hepatitis-c-genotype-1-boceprevir-merck-sharp-and-dohme2> (data dostępu:16.09.2014)
- STA TPV 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA) - Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C.; 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/hepatitis-c-genotype-1-telaprevir-janssen2> (data dostępu:16.09.2014)
- Stepanova 2014** Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6):676-685
- Sullivan 2004** Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N, Patel KK, Green J. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22(4):257-65.
- Szurowska 2011** Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol Prak Klin* 2011;7(2): 73-83.
- Thein 2008** Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31.
- Townsend 2011** Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1068-77.
- TRIO (Dieterich 2014)** Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology*. 2014;60(4_suppl):220A.
- Turnes 2013** Turnes J, Romero-Gomez M, Planas R, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, Crespo J, Calleja JL, Rubio-Terres C, Ventayol P. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(9):555-564
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Watanabe 2003** Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, Takeda T, Sugahara K, Ito J-I, Saito K, Togashi H, Suzuki R, Hayashi M, Miyamura T, Matsuura Y, Kawata S. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A population-based cohort study. *J Med Virol*. 2003;71(1):56-61.

- Watanabe 2009** Watanabe H, Saito T, Nishise Y, Sasaki Y, Sato C, Ishii R, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Ito J, Saito K, Shinzawa H, Kawata S. Natural clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: A long-term cohort study in an endemic area of HCV infection in Japan. *Hepatology*. 2009;50:1053A.
- Watanabe 2011** Watanabe H, Saito T, Sato C, Ishii R, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Shinzawa H, Kawata S. A polymorphism near il28b is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) RNA in a population-based, long-term cohort study of chronic HCV carriers. *Hepatology*. 2011;54:569A.
- Wong 1998** Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 1998;280(24):2088-93.
- Wong 1999** Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):74S-8S.
- Wright 2006** Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-130.
- Yeh 2007** Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. 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):813-24.
- Younossi 1999** Younossi ZM, Mendel ES, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon a2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;30:1318-24.
- Younossi 2013** Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Nelson DR, Jacobson IM, Gane EJ, Nader F, Hunt SL. Health utilities in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir (SOF) containing regimens: Results from positron, fisson, fusion and neutrino studies. *Hepatology* 2013; 58(4):385A-386A
- Younossi 2014** Younossi ZM, Stepanova M, Cure S, Bourhis F, Nader F, Hunt SL. Estimating health status using EQ5D for chronic hepatitis c (CH-C) patients treated with sofosbuvir (SOF) containing regimens. *J Hepatol* 2014; 60(1):S308
- Younossi 2014a** Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol* 2014; 60(3):530-537.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Parametry modelu w analizie wrażliwości

3.1.1 Charakterystyka początkowa kohorty

Tabela 69. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (badanie COSMOS - wariant AW).

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek wyjściowy	57 lat	COSMOS
Struktura płci (% mężczyzn / % kobiet)	64,1% / 35,9%	COSMOS

* brak danych z badania COSMOS

3.1.2 Skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwo uzyskania SVR)

Tabela 70. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR (warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności SMV+SOF±RBV).

Populacja	SVR		Źródło
	Min.	Max.	
Chorzy wcześniej leczeni, F0-F2	86,7%	99,4%	COSMOS (w zakresie 95% CI)
Chorzy wcześniej nieleczeni, F3-F4	72,2%	98,7%	COSMOS (w zakresie 95% CI)
Chorzy wcześniej leczeni, F3-F4	83,6%	99,9%	COSMOS (w zakresie 95% CI)

Tabela 71. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR (warianty skuteczności SMV+SOF±RBV z badań bez randomizacji).

Populacja	SVR		Źródło
	Badanie TRIO	Badanie INSPIRE C	
Chorzy wcześniej nieleczeni	83%	96,7%	Badania nierandomizowane (TRIO, INSPIRE C)
Chorzy wcześniej leczeni	81%	-	

3.1.3 Koszty stanów zdrowotnych

Tabela 72. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Umiarkowane WZW C (obecna wiremia)	1 284,98 zł	668,58 zł	5 261,99 zł	5 065,16 zł
Wyrównana marskość wątroby (obecna wiremia)	1 934,69 zł	1 219,38 zł	8 110,42 zł	6 875,85 zł
Umiarkowane WZW C (SVR)	149,13 zł	149,13 zł	2 215,44 zł	612,45 zł
Wyrównana marskość wątroby (SVR)	1 053,91 zł	950,30 zł	2 570,06 zł	2 419,66 zł

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Niewyrównana marskość wątroby	11 020,34 zł	2 092,15 zł	16 202,89 zł	13 005,60 zł
Rak wątrobowokomórkowy	28 668,08 zł	28 668,08 zł	56 550,61 zł	53 422,31 zł
Przeszczep wątroby (1 rok)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)	223 776,60 zł (koszt kwalifikacji, zabiegu oraz leczenia do 30 dni)
	13 946,61 zł (> 30 dni po zabiegu)	12 349,64 zł (> 30 dni po zabiegu)	53 100,59 zł (> 30 dni po zabiegu)	49 715,11 zł (> 30 dni po zabiegu)
Przeszczep wątroby (2 rok)	11 198,31 zł	11 198,31 zł	32 526,06 zł	30 301,04 zł

3.1.4 Koszty działań niepożądanych

Tabela 73. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).

Stan zdrowotny modelu	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Wysypka	27,99 zł	24,05 zł	5 506,36 zł	5 506,36 zł
Świąd	236,08 zł	70,32 zł	5 544,12 zł	5 541,91 zł
Anemia	995,87 zł	960,08 zł	5 645,47 zł	5 596,14 zł

3.2 Spis tabel

<i>Tabela 1. Reguły przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu – faza naturalnej progresji choroby.</i>	26
<i>Tabela 2. Najważniejsze założenia strukturalne modelu ekonomicznego.</i>	29
<i>Tabela 3. Podsumowanie charakterystyki modelu ekonomicznego i założeń analizy podstawowej.</i>	30
<i>Tabela 4. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów z WZW typu C (analiza podstawowa).</i>	35
<i>Tabela 5. Wyjściowy rozkład zaawansowania zwłóknienia.</i>	35
<i>Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR dla schematu SMV+SOF±RBV (populacja F0-F4).</i>	36
<i>Tabela 7. Prawdopodobieństwo występowania samoistnej eliminacji wirusa u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV w odnalezionej literaturze.</i>	38
<i>Tabela 8. Zestawienie wariantów modelowania samoistnej eliminacji wirusa w analizie ekonomicznej.</i>	39
<i>Tabela 9. Częstości działań niepożądanych dla schematu SMV+SOF±RBV.</i>	40
<i>Tabela 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przyjęte w analizie podstawowej.</i>	40
<i>Tabela 11. Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stadiami włóknienia wątroby w skali METAVIR: metaanaliza i metaregresja wszystkich badań (Thein 2008).</i>	43
<i>Tabela 12. Współczynniki regresji dla wyróżnionych czynników prognostycznych ryzyka marskości u chorych z WZW typu C (Thein 2008).</i>	44
<i>Tabela 13. Odsetki pacjentów z HCV wśród chorych na HCC.</i>	50
<i>Tabela 14. Odsetki pacjentów z HCC w przebiegu WZW C, u których wykonuje się przeszczepienie wątroby w Polsce raportowane przez ekspertów klinicznych.</i>	51
<i>Tabela 15. Wyniki przeszczepienia wątrób (n=2 489) pobranych od zmarłych dawców w latach 1998-2012 w Polsce (Poltransplant 2013).</i>	52
<i>Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejść użyte w badaniach ekonomicznych terapii przeciwwirusowej w populacji chorych na przewlekłe WZW typu C.</i>	54
<i>Tabela 17. Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w Polsce w 2013 r. (GUS 2014).</i>	58
<i>Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	60
<i>Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Embase.</i>	61
<i>Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie Cochrane Library.</i>	61
<i>Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w bazie CRD.</i>	62
<i>Tabela 22. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach pierwotnych.</i>	69
<i>Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowotnych wykorzystane w modelu.</i>	74
<i>Tabela 24. Minimalne i maksymalne użyteczności stanów zdrowotnych rozważane w analizie wrażliwości.</i>	74
<i>Tabela 25. Zestawienie użyteczności w okresie leczenia przeciwwirusowego.</i>	75
<i>Tabela 26. Urzędowa cena produktu leczniczego Olysio® po wprowadzeniu na wykaz leków refundowanych w programie lekowym.</i>	77
<i>Tabela 27. Ceny jednostkowe leków przeciwwirusowych w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.</i>	78

Tabela 28. Dawkowanie leków przeciwwirusowych.	79
Tabela 29. Dawkowanie rybawiryny w zależności od masy ciała chorego.	79
Tabela 30. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant z uwzględnieniem RSS).	79
Tabela 31. Koszt tygodniowy leków przeciwwirusowych (wariant bez uwzględnienia RSS).	80
Tabela 32. Koszty leczenia przeciwwirusowego – pełna terapia.	80
Tabela 33. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym.	81
Tabela 34. Wycena świadczenia związanego z monitorowaniem leczenia w programie.	82
Tabela 35. Koszt diagnostyki i monitorowania w programie leczenia w schemacie SMV+SOF±RBV. ..	82
Tabela 36. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym.	83
Tabela 37. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C.	83
Tabela 38. Najważniejsze założenia modelu ekonomicznego dotyczące oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.	84
Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	86
Tabela 40. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	90
Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) stosowanego w schemacie bez interferonu – Pubmed.	94
Tabela 42. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Olysio® (symeprewir) stosowanego w schemacie bez interferonu – Embase.	95
Tabela 43. Przegląd badań ekonomicznych dla terapii SMV+SOF±RBV w populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.	97
Tabela 44. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej nieleczona; PPP+P).	99
Tabela 45. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej nieleczona; PPP).	100
Tabela 46. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego (populacja wcześniej nieleczona).	101
Tabela 47. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej leczona; PPP+P).	102
Tabela 48. Zestawienie kosztów z podziałem na fazę leczenia przeciwwirusowego i koszty stanów zdrowotnych (populacja wcześniej leczona; PPP).	103
Tabela 49. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia przeciwwirusowego (populacja wcześniej leczona).	105
Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	106
Tabela 51. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	106
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	107
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	107
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	108

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	108
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	109
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia przeciwwirusowego (analiza podstawowa; populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	109
Tabela 58. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (populacja wcześniej nieleczona).	110
Tabela 59. Analiza progowa ceny produktu Olysio® (populacja wcześniej leczona).	111
Tabela 60. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	113
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	116
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	118
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	120
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej nieleczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	122
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	124
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP; z uwzględnieniem RSS).	126
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	128
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości: SMV+SOF±RBV vs brak leczenia (populacja wcześniej leczona; PPP; bez uwzględnienia RSS).	130
Tabela 69. Wyjściowa charakterystyka demograficzna pacjentów (badanie COSMOS - wariant AW).	150
Tabela 70. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR (warianty minimalnej i maksymalnej skuteczności SMV+SOF±RBV).	150
Tabela 71. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR (warianty skuteczności SMV+SOF±RBV z badań bez randomizacji).	150
Tabela 72. Średnie roczne koszty stanów zdrowotnych w przebiegu pWZW C (AW).	150
Tabela 73. Średnie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeciwwirusowym (AW).	151

3.3 Spis wykresów

Wykres 1. Uproszczona struktura modelu z wyróżnieniem fazy leczenia i fazy progresji pWZW C. 22

Wykres 2. Schemat fazy leczenia przeciwwirusowego w modelu ekonomicznym. 23

Wykres 3. Schemat modelu Markowa w fazie naturalnej progresji pWZW C. 24

Wykres 4. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie pierwotne. 63

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – aktualizacja wyszukiwania. 64

Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych. 96

3.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]