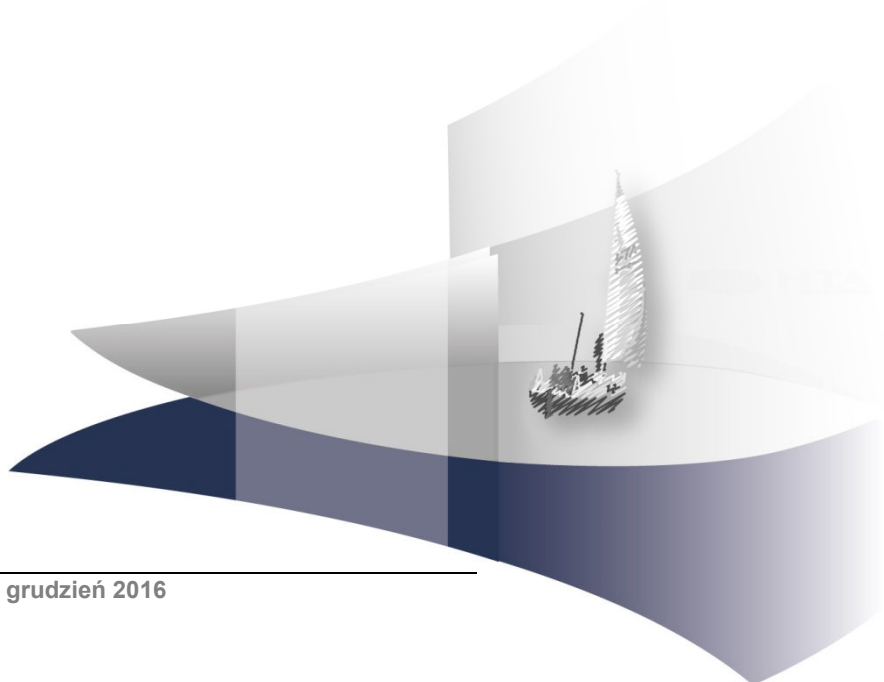


ANALIZA EKONOMICZNA

GRAZOPREWIR/ELBASWIR (ZEPATIER®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: grudzień 2016

Kierownik projektu: ████████████████████

Autorzy:

██
██
██
██

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

Kontrola obliczeń: ████████████████████

Korekta językowa: ████████████████████

Kontrola merytoryczna: ████████████████████

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:


MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

████████████████████

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	8
STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	16
1.1. Cel	16
1.2. Problem zdrowotny	17
1.3. Interwencja oceniana	19
1.4. Komparatory	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	20
2. METODYKA	23
2.1. Technika analityczna	23
2.2. Struktura modelu	24
2.3. Populacja docelowa	26
2.4. Porównywane interwencje	27
2.5. Perspektywa analizy	27
2.6. Horyzont czasowy analizy	28
2.7. Efekty zdrowotne	28
2.8. Koszty	29
2.9. 	30
2.10. Dyskontowanie	30
2.11. Korekta połowy cyklu	30
2.12. Próg opłacalności	31
2.13. Analiza wrażliwości	31
3. DANE ŹRÓDŁOWE	33
3.1. Charakterystyka populacji	33
3.1.1. Włóknienie wątroby	34
3.1.2. Wiek	36
3.1.3. Odsetek mężczyzn	37
3.2. Czas trwania terapii	38
3.3. Efektywność interwencji	39
3.4. Bezpieczeństwo interwencji	41

3.4.1.	Przerywanie terapii.....	41
3.4.2.	Zdarzenia niepożądane.....	42
3.5.	Schemat GZR/EBR+RBV16	43
3.6.	Progresja choroby	44
3.6.1.	Włóknienie wątroby	45
3.6.2.	Niewyrównana marskość wątroby.....	45
3.6.3.	Rak wątrobowokomórkowy	48
3.6.4.	Przeszczep wątroby	50
3.6.5.	Progresja u pacjentów z marskością, którzy uzyskali SVR	51
3.6.6.	Reinfekcja	53
3.6.7.	Regresja włóknienia	54
3.6.8.	Podsumowanie	55
3.7.	Śmiertelność	56
3.7.1.	Śmiertelność ogólna.....	56
3.7.2.	Wyrównana marskość wątroby	57
3.7.3.	Niewyrównana marskość wątroby.....	59
3.7.4.	Rak wątrobowokomórkowy	59
3.7.5.	Przeszczep wątroby	61
3.7.6.	Podsumowanie	62
3.8.	Użyteczności stanów zdrowia	63
3.9.	Koszty.....	72
3.9.1.	Koszty leków	72
3.9.1.	Koszty monitorowania i diagnostyki	75
3.9.2.	Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	75
3.9.3.	Koszty stanów zdrowia.....	78
4.	WYNIKI	82
4.1.	GT1a bez marskości wątroby	82
4.1.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	82
4.1.2.	Wyniki ekonomiczne	82
4.2.	GT1a z wyrównaną marskością wątroby	86
4.2.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	86
4.2.2.	Wyniki ekonomiczne	87
4.3.	GT1b bez marskości wątroby	91
4.3.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	91
4.3.2.	Wyniki ekonomiczne	92
4.4.	GT1b z wyrównaną marskością wątroby	96
4.4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	96

4.4.2.	Wyniki ekonomiczne	96
4.5.	GT4 bez marskości wątroby	100
4.5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	100
4.5.2.	Wyniki ekonomiczne	101
4.6.	GT4 z wyrównaną marskością wątroby	105
4.6.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	105
4.6.2.	Wyniki ekonomiczne	105
4.7.	Porównanie kosztów	109
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	113
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	113
5.2.	GT1a bez marskości wątroby	115
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	115
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	118
5.3.	GT1a z wyrównaną marskością wątroby	120
5.3.1.	Perspektywa NFZ.....	120
5.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	123
5.4.	GT1b bez marskości wątroby	126
5.4.1.	Perspektywa NFZ.....	126
5.4.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	128
5.5.	GT1b z wyrównaną marskością wątroby	131
5.5.1.	Perspektywa NFZ.....	131
5.5.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	134
5.6.	GT4 bez marskości wątroby	136
5.6.1.	Perspektywa NFZ.....	136
5.6.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	139
5.7.	GT4 z wyrównaną marskością wątroby	142
5.7.1.	Perspektywa NFZ.....	142
5.7.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	144
5.8.	Podsumowanie.....	148
GT1a bez marskości wątroby	148	
GT1a z wyrównaną marskością wątroby	148	
GT1b bez marskości wątroby	148	
GT1b z wyrównaną marskością wątroby	149	
GT4 bez marskości wątroby	149	
GT4 z wyrównaną marskością wątroby	149	
6.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	150

■ [REDACTED]	150
■ [REDACTED]	150
■ [REDACTED]	154
■ [REDACTED]	158
■ [REDACTED]	158
■ [REDACTED]	162
■ [REDACTED]	166
■ [REDACTED]	166
■ [REDACTED]	170
■ [REDACTED]	174
■ [REDACTED]	174
■ [REDACTED]	178
■ [REDACTED]	182
■ [REDACTED]	182
■ [REDACTED]	186
■ [REDACTED]	190
■ [REDACTED]	190
■ [REDACTED]	194
7. WALIDACJA	199
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	203
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	203
Podsumowanie oceny ekonomicznej	203
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	204
Podsumowanie oceny ekonomicznej	205
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	206
Podsumowanie oceny ekonomicznej	206
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	207
Podsumowanie oceny ekonomicznej	208
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	209
Podsumowanie oceny ekonomicznej	209
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych	210
Podsumowanie oceny ekonomicznej	211
9. OGRANICZENIA	214
10. DYSKUSJA	215
11. BIBLIOGRAFIA	218

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	226
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	234
ANEKS A.....	237
A.1. Porównanie bezpośrednie z SOF (GT4).....	237
A.1.1. Wyniki	240
A.2. Sprzedaż rybawiryny.....	248
A.3. Strategie wyszukiwania.....	250
A.3.1. Badania w języku polskim.....	250
A.3.2. Analizy ekonomiczne	251
A.3.3. Użyteczności.....	254
A.3.4. Progresja choroby u pacjentów z marskością	256
A.3.5. Progresja choroby u pacjentów z DC.....	256
A.3.6. Śmiertelność pacjentów z HCC.....	257
A.4. Parametry PSA	258
A.5. Odnalezione analizy ekonomiczne	263

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASA	Asunaprewir
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated cirrhosis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct Acting Antivirals</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
DAS	Dazabuwir (<i>Dasabuvir</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
F0 – F4	Stopnie włóknienia wątroby
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GZR/EBR	Grazoprewir/Elbaswir (<i>Grazoprevir/Elbasvir</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)

HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OMB / PAR / RIT	Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir (<i>ombitasvir + paritaprevr + ritonavir</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PegIFNα	Interferon pegylowany alfa (<i>Peginterferon alpha</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
■	■
SOF	Sofosbuwir (<i>Sofosbuvir</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW-C	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono opracowaniem analizy efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii grazoprewirem w skojarzeniu z elbaswirem oraz alternatywnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4 (GT1a, GT1b oraz GT4) z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorych z marskością wątroby.

Występowanie różnych genotypów jest powiązane z lokalizacją geograficzną, przy czym w populacji Europejskiej najczęstszym powodem zakażeń jest GT1 HCV. Zmienność genetyczna wpływa również na przebieg choroby. U osób zakażonych GT1 najczęściej dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, w tym HCC, zwłaszcza u pacjentów zakażonych GT1b. Co więcej, genotyp wirusa determinuje sposób postępowania terapeutycznego.

Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi B 2. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)* oraz B.71. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)* rodzaj stosowanej terapii WZW-C jest zależny od genotypu oraz obecności wyrównanej marskości wątroby. Ponadto dane kliniczne wskazują na różnice w skuteczności leczenia pomiędzy powyższymi podgrupami pacjentów. Dlatego w analizie ekonomicznej uwzględniono 6 podgrup pacjentów:

- pacjenci z genotypem 1a (GT1a), brak marskości wątroby,
- pacjenci z genotypem 1a, wyrównana marskość wątroby,
- pacjenci z genotypem 1b (GT1b), brak marskości wątroby,
- pacjenci z genotypem 1b, wyrównana marskość wątroby,
- pacjenci z genotypem 4, brak marskości wątroby,
- pacjenci z genotypem 4, wyrównana marskość wątroby.

Komparatorami dla terapii grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem w niniejszej analizie są schematy leczenia zawierające ombitaswir + parytaprewir/rytonawir (OMB / PAR / RIT) w skojarzeniu z dazabuwirem (DAS) i/lub rybawiryną (RBV) w zależności od genotypu oraz występowania marskości wątroby:

- OMB / PAR / RIT + DAS + RBV – w populacji pacjentów z GT1a,
- OMB / PAR / RIT + DAS – w populacji pacjentów z GT1b,
- OMB / PAR / RIT + RBV – w populacji pacjentów z GT4.

Komparatory zostały wybrane zgodnie z aktualnymi zapisami programów lekowych leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz z analizą problemu decyzyjnego. Przyjęte w analizie długości terapii są zgodne z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych.

Genotyp	Stopień włóknienia	Komparator	Czas trwania terapii
1a	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	24 tygodnie
1b	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni
4	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni

W niniejszej analizie wykorzystano model ekonomiczny otrzymany od Zamawiającego prognozujący naturalny przebieg WZW-C i pozwalający na ocenę opłacalności terapii grazoprewirem skojarzonej z elbaswirem. W modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy oraz cykl roczny. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono dostosowanie modelu w zakresie kosztów: leków, monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Koszty leków zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku, a także na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń–sierpień 2016. Koszty monitorowania uzyskano z najnowszego zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Wartości pozostałych kategorii kosztowych, tj. leczenie działań niepożądanych oraz koszty przypisane do stanu zdrowia uzyskano na podstawie polskich badań kosztowych oraz przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia. Adaptacja modelu uwzględniała również jego przystosowanie do specyfiki proponowanego programu lekowego w zakresie charakterystyk pacjentów. Ponadto na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej określono skuteczność porównywanych schematów, częstość przerywania terapii oraz występowania zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu, charakterystyki początkowe pacjentów oraz użyteczności stanów zdrowia ustalono na podstawie systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy zostały przedstawione w dożywnim horyzoncie czasowym [REDACTED]

[REDACTED] Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: koszty leczenia, oczekiwanego przeżycia skorygowanego jakością (QALY), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), a także cen progowych. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5-procentową, a wyniki kliniczne stopą 3,5-procentową. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

Pełne wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w rozdziale 4. Ze względu na obszerność wyników niniejszej analizy ekonomicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ [REDACTED]

GT1a bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,02 dla GZR/EBR, 12,11 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi -0,09 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ [REDACTED])

[REDACTED]

GT1a z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,55 dla GZR/EBR, 8,49 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi 0,07 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ [REDACTED])

[REDACTED]

GT1b bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,13 dla GZR/EBR, 12,22 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi -0,09 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ ██████████)

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

GT1b z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,81 dla GZR/EBR, 8,63 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi 0,18 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ ██████████)

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

GT4 bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,87 dla GZR/EBR, 12,26 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,39 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ [REDACTED])

[REDACTED]

GT4 z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 7,95 dla GZR/EBR, 8,64 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,69 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej (z perspektywy NFZ [REDACTED])

[REDACTED]

Porównanie kosztów [REDACTED]

Całkowity koszt 12-tygodniowej terapii GZR/EBR [REDACTED].

W populacji pacjentów z genotypem 1a jest ona [REDACTED].

W populacji z genotypem 1b terapia GZR/EBR jest [REDACTED].

W populacji pacjentów z genotypem 4 schemat GZR/EBR jest [REDACTED].

■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, że

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh.

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4 z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorych z marskością wątroby.

Interwencja

Terapia skojarzona z wykorzystaniem grazoprewiru w dawce 100 mg i elbaswiru w dawce 50 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki, raz na dobę przez 12 lub 16 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Komparatory

Komparatorem wybranym do analizy opłacalności na podstawie analizy problemu decyzyjnego [1] będzie produkt lekowy Viekirax zawierający ombitaswir (12,5 mg), parytaprewir (75 mg) oraz rytonawir (50 mg) stosowany w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego w połączeniu z dazabuwirem, dazabuwirem i rybawiryną lub rybawiryną przez okres od 12 do 24 tygodni.

Subpopulacja		Komparator	Czas trwania terapii
Genotyp	Stopień włóknienia		
1a	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	24 tygodnie
1b	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni

Subpopulacja		Komparator	Czas trwania terapii
Genotyp	Stopień włóknienia		
4	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni
	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW-C; kod ICD-10: B18.2) jest chorobą o długotrwałym charakterze, trwająca od >6 miesięcy i charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). Przewlekłe WZW-C stanowi kontynuację ostrej fazy wirusowego zapalenia wątroby, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [1]

Genom wirusa HCV wykazuje znaczną zmienność genetyczną. Do niedawna wyróżniano 6 głównych genotypów wirusa HCV, z których każdy obejmował dodatkowo szereg podtypów (łącznie około 80 podtypów). Różnice między poszczególnymi genotypami wynoszą nawet ok. 30–35%, przy czym wszystkie typy i podtypy wirusa są chorobotwórcze. Ostatnie doniesienia wskazują na identyfikację pojedynczych przypadków pacjentów z Demokratycznej Republiki Konga zainfekowanych wirusem HCV o nieznanym dotychczas genotypie, który określono mianem genotypu 7 HCV. Występowanie różnych genotypów jest powiązane z lokalizacją geograficzną, przy czym w populacji europejskiej najczęstszym powodem zakażeń jest GT1 HCV. Zmienność genetyczna wpływa również na przebieg choroby. U osób zakażonych GT1 HCV najczęściej dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, w tym HCC, zwłaszcza u pacjentów zakażonych GT1b, zaś u osób z GT3 szybciej dochodzi do stłuszczenia i włóknienia wątroby. Co więcej, genotyp wirusa determinuje sposób postępowania terapeutycznego. [1]

Do zakażenia HCV może dojść wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Wysokie ryzyko zakażenia wirusem dotyczy osób hemodializowanych, narkomanów, dawców i biorców narządów oraz personelu medycznego. Do głównych czynników sprzyjających szerzeniu się zakażeń HCV należą:

- wstrzykiwanie narkotyków (dożylnie),

- przetaczanie krwi, przeszczepianie narządów,
- ryzykowny zawód (np. pracownicy służby zdrowia,
- zakażenie na drodze matka-plód,
- kontakty seksualne z osobą zakażoną,
- inwazyjne procedury medyczne
- dzielenie przedmiotów codziennego użytku z zakażoną osobą (szczoteczka do zębów, maszynka do golenia,
- wizyta u fryzjera, u stomatologa,
- zabiegi kosmetyczne,
- wykonywanie tatuaży, piercing. [1]

W Polsce w 2010 roku do ok. 84% zakażeń HCV doszło w ramach zabiegów medycznych. Ponadto za czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW-C uznaje się: zakażenia związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia oraz immunosupresja. [1]

Okres inkubacji wirusa wynosi średnio od 40 do 50 dni, w większości przypadków po 10 tygodniach od zakażenia można wykryć specyficzne przeciwciała. Pierwszym etapem zakażenia jest rozwój ostrego WZW-C, które zwykle przebiega bezobjawowo, niekiedy u pacjentów występują niespecyficzne objawy - tj. niestrawność o niewielkim nasileniu, objawy grypopodobne czy rzadziej żółtaczkę i powiększenie wątroby. Na tym etapie u 20–30% chorych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, a czynnikami, które jej sprzyjają są młodszy wiek w momencie zakażenia, płeć żeńska, objawowy przebieg choroby czy genotyp CC IL28B. Odsetek pacjentów, u których po kontakcie z wirusem dochodzi do rozwoju przetrwałego zakażenia HCV, wynosi ok. 70%. Zgodnie z definicją za przewlekłe zakażenie HCV uznaje się infekcję trwającą >6 miesięcy. U większości pacjentów infekcja HCV rozwija się bezobjawowo lub występują łagodne, niespecyficzne objawy do czasu rozwoju marskości. Spośród objawów choroby najczęściej raportowane są: osłabienie, ból mięśni, ból stawów, parestezje, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych, obniżenie nastroju. Marskość wątroby jest konsekwencją postępującego włóknienia w obrębie tego narządu, prowadzącego do przemiany prawidłowej tkanki wątrobowej w strukturalnie nieprawidłowe guzki regeneracyjne. Przewlekły proces zapalny wątroby trwa wiele lat i rozwija się progresywnie, prowadząc do postępującego uszkodzenia wątroby. Włóknienie prowadzi do zaburzeń w strukturze i funkcjonowaniu narządu, zaburzony jest przepływ krwi przez wątrobę, rozwija się nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku, często prowadzące do śmierci osoby zainfekowanej. U osób z WZW-C może rozwinąć się również rak wątrobowokomórkowy (HCC). Wzrost HCC na ogół jest powolny, a czas od przejścia guzka regeneracyjnego do dysplastycznego trwa kilka miesięcy. HCC jest nowotworem o dużej skłonności do tworzenia ognisk satelitarnych, najczęściej przerzuty pojawiają się w płucach i węzłach chłonnych, kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce. [1]

Celem terapii anty-HCV jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. *sustained virologic response*), zapobieganie rozwojowi powikłań wątrobowych oraz zmniejszenie śmiertelności

poprzez eliminację wirusa z organizmu chorego. Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu WZW-C była terapia nieswoista, polegająca na stymulacji układu odpornościowego do odpowiedzi przeciwwirusowej. Złotym standardem takiego postępowania było leczenie oparte na pegyloowanych interferonach (PegIFN) podawanych w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Stosowanie terapii opartych na PegIFN wiąże się jednak z licznymi ograniczeniami, głównie związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych, długim okresem leczenia i ograniczoną skutecznością, zwłaszcza wśród pacjentów z zakażeniem GT1 HCV. [1]

1.3. Interwencja oceniana

Preparat Zepatier (GZR/EBR) należy do grupy leków *Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim*, kod ATC: J05AX68.

Elbaswir jest inhibitorem białka wirusowego NS5A, zaangażowanego w proces replikacji materiału genetycznego wirusa i tworzenia wirionów, zaś grazoprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV. Enzym ten działa na etapie replikacji wirusa, rozszczepiając na drodze proteolizy wirusowej poliproteiny do dojrzałych białek: NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5A. Co ważne, profile oporności dwóch bezpośrednio działających produktów przeciwwirusowych wchodzących w skład preparatu Zepatier nie nakładają się oraz wpływają na HCV w dwóch różnych stadiach cyklu replikacyjnego.

Produkt Zepatier został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited przez Komisję Europejską dnia 22 lipca 2016 r. Zepatier nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowa charakterystyka preparatu Zepatier przedstawiona została w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Obecnie GZR/EBR nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi *B 2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)* oraz *B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)* [2], wybór schematu leczenia przewlekłego WZW-C zależy od genotypu wirusa HCV oraz innych czynników określających możliwość zastosowania potencjalnych terapii.

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku określającego minimalne wymagania dla analiz HTA uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3], ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia). Dodatkowo wytyczne opracowane przez AOTM zalecają by wybór komparatora dokonywany był w oparciu o warunki Polskie z uwzględnieniem rozpowszechnienia, skuteczności oraz

kosztów poszczególnych terapii. Selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego. Komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą konkurować z produktem leczniczym Zepatier.

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w Polsce odnoszące się do leczenia pWZW-C wywołanego zakażeniami GT1 oraz GT4 HCV są w dużej mierze zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i umożliwiają nieodpłatny dostęp do nowych technologii. Pacjenci z zakażeniami GT1 HCV w ramach istniejącego programu lekowego mogą otrzymywać takie terapie bezinterferonowe jak: OMB/PAR/RIT + DAS lub SOF + LDV, a chorzy zakażeni podtypem GT1b HCV również DCV+ASA. Z kolei pacjenci z zakażeniem GT4 HCV mogą być leczeni OMB/PAR/RIT + RBV, SOF w skojarzeniu z RBV lub terapią interferonową polegającą na podawaniu SOF z PegIFN i RBV. Obecne uwarunkowania refundacyjne umożliwiają również zastosowania terapii opartych na boceprewirze oraz telaprewirze, a także leczenia interferonami bez dodatku DAA, przy czym ich zastosowanie u osób dorosłych zdarza się sporadycznie ze względu na ograniczoną skuteczność oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z technologiami nowej generacji. [1, 2]

Dane odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych terapii wskazują, iż OMB/PAR/RIT jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z zakażeniami GT1 oraz GT4 HCV. [4]

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, aktualny status refundacyjny oraz dane rynkowe wskazujące na rozpowszechnienie poszczególnych opcji w Polsce uznano, iż terapia złożona z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z DAS (GT1 HCV), DAS i RBV (GT1 HCV) lub RBV (GT4 HCV) przez okres od 12 do 24 tygodni stanowi najodpowiedniejszy komparator dla leku Zepatier. Dodatkowo, za wyborem leku Viekirax jako komparatora w ramach analiz HTA przemawia jego bardzo wysoka skuteczność kliniczna potwierdzona w badaniach na dużych próbach pacjentów. [1]

Mając na uwadze powyższe argumenty, komparatorem dla produktu Zepatier w ramach niniejszej analizy będzie OMB/PAR/RIT stosowany w schematach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego [5] w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV.

Uzasadnienie wyboru komparatorów wraz ich szczegółowymi charakterystykami opisane jest w analizie problemu decyzyjnego. [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodykę niniejszej analizy ekonomicznej oparto na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej, w której przeprowadzono systematyczne przeszukanie badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii GZR/EBR oraz alternatywnych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi *B 2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)* oraz *B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)* rodzaj terapii jest zależny od genotypu oraz obecności wyrównanej marskości wątroby. Ponadto dane kliniczne wskazują na różnice w skuteczności leczenia pomiędzy powyższymi podgrupami pacjentów. Dlatego analizę przeprowadzono w podgrupach na genotypy 1a, 1b i 4 oraz w ramach tych podgrup – z podziałem na brak marskości wątroby i obecność marskości wątroby.

Ze względu na fakt, iż progresja chorób wątroby rozwija się przez wiele lat, zgodnie z wytycznymi organizacji rejestracyjnych w Europie oraz USA (EMA i FDA) w badaniach klinicznych za wyleczenie uznaje się uzyskanie u pacjenta trwałej odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowanej jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12) oznaczany z wykorzystaniem metod diagnostycznych o wysokiej czułości z progiem detekcji na poziomie 15 IU/ml. Trwała odpowiedź nie odzwierciedla bezpośredniej poprawy stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta, przy czym dostępne dowody naukowe wskazują, iż uzyskanie SVR jest korzystnym predyktorem w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. [1] Z tego względu w analizie ekonomicznej efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetków pacjentów uzyskujących SVR po 12 tygodniach leczenia. Wskaźnik ten stanowił również pierwszorzędowy punkt końcowy badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

Dostępne dowody naukowe dla GZR/EBR oraz komparatora głównego analizy (OMB/PAR/RIT) nie pozwalały na ilościowe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji w sposób bezpośredni lub pośredni, dlatego w analizie ekonomicznej uwzględniono przedstawione w analizie efektywności klinicznej odrębne oszacowania wskaźników efektywności obu opcji za pomocą tabelarycznego zestawienia uśrednionych efektów, z podziałem na pacjentów z GT1a, GT1b oraz GT4 oraz pacjentów bez marskości wątroby/z marskością wątroby.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3], analiza podstawowa powinna zawierać zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku oraz oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią. Dlatego analizę ekonomiczną dla oceny opłacalności GZR/EBR w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

Do oceny opłacalności terapii skojarzonej GZR/EBR wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny. Struktura jest zbliżona do innych opublikowanych modeli WZW-C (por. rozdz. A.5). Głównym parametrem modelu jest odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie stóp dyskontowych,

danych kosztowych, polskiej praktyki klinicznej oraz parametrów opisujących charakterystyki pacjentów i naturalny przebieg choroby.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12). W niniejszej analizie w przypadku dominacji komparatora nad interwencją ocenianą cena progowa nie została wyznaczona.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad OMB / PAR / RIT (patrz rozdz. 3.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

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

Wyniki analizy opracowane w oparciu o wartości współczynników CUR zostały przedstawione w aneksie.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa stworzony do odzwierciedlenia naturalnej historii zakażenia HCV, w tym częstości występowania powikłań wątrobowych, tj. niewyrównana marskość wątroby (DC) oraz rak wątrobowokomórkowy (HCC). Model ten jest skoroszytem kalkulacyjnym opracowanym z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel®. Jest to model o dożywotnim horyzoncie czasowym (80 lat od momentu wejścia do modelu) oraz cyklu rocznym. Konstrukcja modelu oparta jest na innych opublikowanych i zwalidowanych modelach ekonomicznych dla WZW-C.

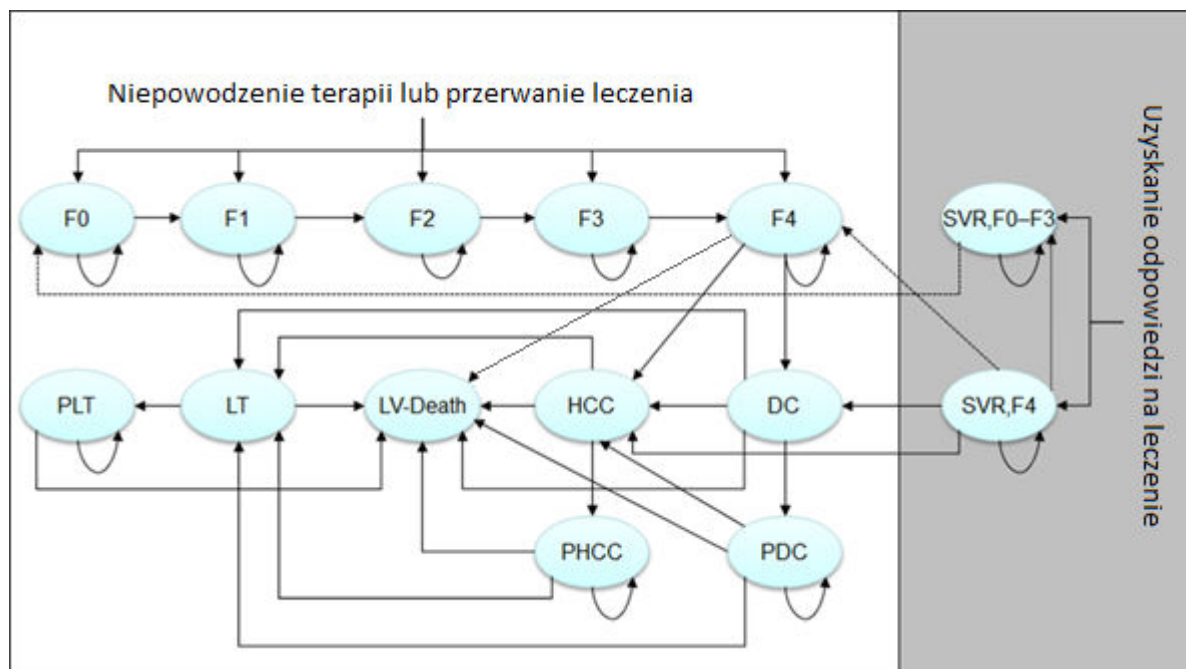
Listę stanów zdrowia uwzględnionych przez model oraz schemat obrazujący strukturę modelu przedstawiono poniżej (Tabela 1, Rysunek 1).

Tabela 1.
Stany zdrowia uwzględnione w modelu

Stan zdrowia	Opis stanu zdrowia
F0	Włóknienie wątroby w stadium F0, brak osiągniętej odpowiedzi SVR
F1	Włóknienie wątroby w stadium F1, brak osiągniętej odpowiedzi SVR

Stan zdrowia	Opis stanu zdrowia
F2	Włóknienie wątroby w stadium F2, brak osiągniętej odpowiedzi SVR
F3	Włóknienie wątroby w stadium F3, brak osiągniętej odpowiedzi SVR
F4	Wyrównana marskość wątroby (F4), brak osiągniętej odpowiedzi SVR
SVR, F0	Włóknienie wątroby w stadium F0, uzyskanie odpowiedzi SVR
SVR, F1	Włóknienie wątroby w stadium F1, uzyskanie odpowiedzi SVR
SVR, F2	Włóknienie wątroby w stadium F2, uzyskanie odpowiedzi SVR
SVR, F3	Włóknienie wątroby w stadium F3, uzyskanie odpowiedzi SVR
SVR, F4	Wyrównana marskość wątroby (F4), uzyskanie odpowiedzi SVR
DC	Niewyrównana marskość wątroby – pierwszy rok
PDC	Niewyrównana marskość wątroby – kolejne lata
HCC	Rak wątrobowokomórkowy – pierwszy rok
PHCC	Rak wątrobowokomórkowy – kolejne lata
LT	Przeszczep wątroby – pierwszy rok
PLT	Przeszczep wątroby – kolejne lata
LV-death	Zgon związany z WZW-C
All-cause death	Zgon z przyczyn ogólnych

Rysunek 1.
Schemat modelu Markowa uwzględnionego w analizie



Zgodnie ze strukturą modelu, pacjent w danym stadium włóknienia wątroby może przejść do bardziej zaawansowanego stadium lub pozostać w stanie, w którym się znajduje. W przypadku niepowodzenia

terapii, nie ma możliwości regresji do mniej zaawansowanego stadium włóknienia. Jeśli pacjent osiągnie odpowiedź SVR w stanie F0-F3, traktowany jest jako wyleczony i nie doświadcza progresji choroby. W przypadku pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (CC, stadium F4 włóknienia) z uzyskaną odpowiedzią SVR, nadal występuje podwyższone ryzyko niewyrównanej marskości wątroby (DC) oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC). Możliwa jest również u tych pacjentów regresja do wcześniejszego stadium określającego włóknienie wątroby tj. F3.

Model uwzględnia również możliwość reinfekcji HCV u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie. Reinfekcja może zdarzyć się tylko jednokrotnie, a po jej wystąpieniu model nie uwzględnia możliwości ponownej diagnostyki oraz terapii.

W naturalnej historii zakażenia HCV zdarzają się przypadki remisji, tj. samoistnego wyleczenia w stanach F0 oraz F1, jednakże w przypadku pacjentów z przewlekłą formą choroby, prawdopodobieństwo to jest bardzo niskie i nie zostało uwzględnione w modelu.

U pacjentów z marskością wątroby może rozwinąć się niewyrównana marskość wątroby (DC) i rak wątrobowokomórkowy (HCC). Po osiągnięciu któregoś z tych dwóch stanów, pacjent może wymagać transplantacji wątroby, co również zostało uwzględnione w strukturze modelu. W celu umożliwienia rozróżnienia pacjentów w pierwszych i kolejnych latach DC i HCC, w modelu uwzględniono po dwa stany dla każdego z tych powikłań – w pierwszym roku (DC, HCC) i kolejnych latach wystąpienia (PDC, PHCC). Analogicznie rozważono dwa stany określający transplantację wątroby (LT, PLT). Model uwzględnia również podwyższone ryzyko zgonu z przyczyn wątrobowych u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym oraz po transplantacji wątroby. W przypadku pozostałych pacjentów uwzględniona jest śmiertelność ogólna.

Po wejściu do modelu, pacjenci rozpoczynają terapię przeciwwirusową w jednym ze stadiów F0-F3 (brak marskości wątroby) lub F4 (marskość wątroby). Naturalna historia choroby modelowana jest za pomocą procesu Markowa. Długość cyklu modelu została określona na 1 rok. Po 1 roku pacjenci z odpowiedzią na leczenie przechodzą do odpowiedniego stanu SVR, natomiast pacjenci po niepowodzeniu leczenia pozostają w obecnym stanie włóknienia lub doświadczają progresji do stanów bardziej zaawansowanych.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4 z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorych z marskością wątroby.

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorami dla terapii grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem są różne schematy leczenia w zależności od genotypu oraz występowania marskości wątroby. Komparatory zostały wybrane zgodnie z aktualnymi zapisami programów lekowych leczenia przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C oraz z analizą problemu decyzyjnego [1]. Uzasadnienie wyboru komparatorów wraz ich szczegółowymi charakterystykami opisane jest w analizie problemu decyzyjnego [1]. Przyjęte w analizie długości terapii są zgodne z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych. Zestawienie komparatorów dla terapii grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem w rozważanych podgrupach pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Zestawienie komparatorów terapii grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem w zależności od rozważanej podgrupy pacjentów

Genotyp	Stopień włóknienia	Komparator	Czas trwania terapii
1a	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS + RBV	24 tygodnie
1b	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + DAS	12 tygodni
4	Brak marskości	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni
	Marskość wątroby	OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni

2.5. Perspektywa analizy

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

Finansowanie leczenia przeciwwirusowego w Polsce odbywa się w ramach programów lekowych, a więc w całości ze środków płatnika publicznego. Koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Przewlekłe WZW-C to choroba rozwijającą się przez wiele lat. W tym czasie mogą rozwinąć się powikłania zagrażające życiu, tj. niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy, których koszty leczenia są wysokie. Efektywne leczenie, w wyniku którego następuje osiągnięcie odpowiedzi SVR, wpływa na redukcję prawdopodobieństwa ciężkich powikłań. Istotnym czynnikiem wpływającym na różnice w kosztach leczenia ciężkich powikłań, jakości i długość życia pacjentów są zatem różnice w efektywności rozważanych interwencji w zakresie SVR.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [7], w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości.

Dlatego też analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto horyzont czasowy wynoszący 20 lat (rozdz. 5).

2.7. Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Odsetek pacjentów z SVR stanowi główny parametr modelu, który ma istotny wpływ na różnice w QALY. Wyniki dotyczące SVR zostały wyznaczone zgodnie z danymi zaprezentowanymi w analizie efektywności klinicznej. Przyjęte w analizie dane dotyczące SVR przedstawiono w rozdziale 3.3.

Oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY) stanowi główny wynik modelowania. Wpływ na jego wartość ma zarówno oczekiwane przeżycia chorych, jak i jakość ich życia. Każdy stan modelu ma przypisaną wartość użyteczności odzwierciedlającej jakość życia w tym stanie. QALY wyznaczone jest jako średnie przeżycie ważone użytecznością stanów zdrowia, w których pacjent znajduje się w okresie uwzględnionym w modelu. Im większa będzie skuteczność terapii (SVR), tym mniej pacjentów doświadczy ciężkich powikłań i tym lepsza będzie ich jakość życia, a przez to też wyższe QALY. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.8 oraz w Aneksie.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty leczenia przeciwwirusowego, monitorowania i diagnostyki wyznaczono na podstawie warunków realizacji świadczeń w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C [2].

Cenę terapii grazoprewirem / elbaswirem otrzymano od producenta leku. Koszty leków zostały ustalone na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października na dzień 1 listopada 2016 roku [2] oraz na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń–sierpień 2016 [8].

Ceny preparatów wynikające z danych sprzedażowych raportowanych w komunikatach DGL są kilkakrotnie niższe niż te wynikające z zapisów obwieszczenia MZ. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne. Dlatego w analizie w [REDACTED] [REDACTED] koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiące styczeń-sierpień 2016 [8], natomiast w wariantcie [REDACTED] przyjęto ceny wykazowe [2] komparatorów. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne. Należy jednak zauważyć, że dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów umów podziału ryzyka zawieranych przez podmioty odpowiedzialne, np. mechanizmu RSS typu payback. Ze względu na brak innych danych pozwalających na uwzględnienie wszystkich rodzajów rabatów dla komparatorów, komunikaty DGL są najbardziej wiarygodnym źródłem danym w tym zakresie.

Koszty monitorowania leczenia wyznaczono zgodnie z Zarządzeniem Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [9].

Uwzględnione w analizie koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów w różnym stopniu włóknienia wątroby (stany F0-F3), wyrównaną marskością wątroby (F4), niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby. Koszty te zostały wyznaczone na podstawie badania przeprowadzonego w 7 polskich ośrodkach medycznych (por. rozdz. 3.9.3).

Koszty leczenia uwzględnionych w analizie działań niepożądanych związanych z terapią przeciwwirusową, określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października na dzień 1 listopada 2016 roku [2], Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [10] oraz Zarządzenia Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [11] (por. rozdz. 3.9.2).

2.10. Dyskontowanie

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

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

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

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

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

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł. [12]

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki

przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść, użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametru określającego średni wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny. [13]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- rozkładu włóknienia,
- wieku,
- kosztów stanów zdrowia,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- progresji po uzyskaniu SVR,
- regresji włóknienia u pacjentów z SVR F4,
- reinfekcji u pacjentów z SVR,
- użyteczności stanów zdrowia,
- danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa interwencji dla genotypów 1a i 4.

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W ramach modelu ekonomicznego uwzględniono poniższe charakterystyki pacjentów z populacji docelowej:

- wiek,
- płeć,
- poziom włóknienia wątroby.

W celu odnalezienia powyższych charakterystyk dla populacji polskiej dokonano przeszukania baz PubMed [14] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [15] (rozdz. A.3.1) oraz strony internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [16] (rozdz. A.3.2). W ramach przeszukania bazy GBL oraz PubMed odnaleziono 21 badań opisujących charakterystyki polskich pacjentów z WZW-C:

- Adamek 2007 [17],
- Berak 2007 [18, 19] (pacjenci wcześniej nieleczeni),
- Bura 2012 [20] (pacjenci wcześniej nieleczeni),
- Chlabicz 2008 [21],
- Domagalski 2013 [22],
- Doszyń 2013 [23],
- Flisiak 2016 [24],
- Gowin 2016 [25],
- Horban 2006 [26],
- Juszczyk 2004 [27] (79% pacjentów nie było wcześniej leczonych),
- Juszczyk 2005 [28] (73% pacjentów nie było wcześniej leczonych),
- Kłujso 2014 [29],
- Kołakowska 2008 [30] (pacjenci wcześniej nieleczeni),
- Kozielowicz 2015 [31],
- Kozłowski 2012 [32],
- Kuśnierz-Cabala 2010 [33],
- Mach 2011 [34],
- Piekarska 2014 [35],
- Pierucka 2016 [36] (pacjenci wcześniej nieleczeni),
- Zarębska-Michaluk 2010 [37] (pacjenci wcześniej nieleczeni),
- Ząbek 2013 [38] (pacjenci wcześniej nieleczeni).

Dodatkowo w wyniku przeszukania bazy AOTMiT odnaleziono analizę ekonomiczną dla rozważanego komparatora, preparatu Viekirax [39], na podstawie której zidentyfikowano materiał konferencyjny Kaczor 2012 [40]. Publikacja ta opisuje dane z rejestru Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) dla 813 dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C z genotypem 1, leczonych w ramach programu terapeutycznego w latach 2006–2011.

Średni wiek chorych z WZW-C oraz rozkład pacjentów ze względu na płeć ma znaczenie przy wyznaczaniu prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn ogólnych. Struktura włóknienia wątroby wpływa bezpośrednio na ryzyko występowania powikłań wątrobowych, tj. im wyższy stopień włóknienia, tym wyższe prawdopodobieństwo powikłań.

3.1.1. Włóknienie wątroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 7 publikacji prezentujących strukturę włóknienia wątroby wśród chorych z WZW-C w Polsce w skali METAVIR lub skali Scheuera (Juszczak 2004, Juszczak 2005, Kołakowska 2008, Kaczor 2012, Kozielowicz 2015, Flisiak 2016 oraz Pierucka 2016). Definicja poszczególnych stopni włóknienia wątroby jest bardzo podobna w obu przypadkach, utożsamienie obu skal jest zatem uzasadnione i nie powoduje istotnych błędów we wnioskowaniu, było stosowane również we wcześniejszych publikacjach (Thein 2008 [41]).

Strukturę włóknienia określoną na podstawie uwzględnionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). Prezentowane dane wskazują na wzrost odsetka pacjentów z marskością wątroby w ostatnich latach. Jedynie badanie Pierucka 2016 nie potwierdza tego trendu, jednakże może to wynikać z uwzględnienia jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych. Pozostałe badania natomiast włączyły zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych jak i wcześniej leczonych.

Wynikający z poniższych danych (Tabela 3) trend wzrostowy odsetka pacjentów z marskością wątroby w ostatnich latach ma prawdopodobnie związek z brakiem dostępu do efektywnej terapii dla pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce przed wprowadzeniem nowego programu lekowego uwzględniającego terapię bezinterferonową. Niska skuteczność ówczesnych terapii oraz niedaleka perspektywa nowoczesnych terapii spowodowały, że część pacjentów odrzuciło leczenie interferonowe w oczekiwaniu na refundację terapii bezinterferonowych. Dodatkowo niski poziom odpowiedzi na wcześniejsze terapie skutkowało brakiem wyleczenia oraz nawrotami w przypadku wielu pacjentów. Powyższe czynniki wpłynęły na kumulację pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Poziom taki może utrzymywać się jeszcze kilka lat. Ponieważ od 2015 roku na polskim rynku dostępne są terapie przeciwwirusowe o wysokiej skuteczności należy się spodziewać, że odsetek ten będzie się następnie stopniowo zmniejszał. Większość pacjentów zamiast terapii interferonowej, będzie mogła od razu po rozpoznaniu zastosować nowoczesne terapie, w wyniku czego odsetek pacjentów niewyleczonych będzie niewielki.

Tabela 3.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Juszczyk 2004	97	13,4%	40,2%	34,0%	11,3%	1,0%
Juszczyk 2005	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołąkowska 2008	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kaczor 2012	813	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielewicz 2015	62	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Flisiak 2016	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
Pierucka 2016	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%

W analizie podstawowej uwzględniono rozkład włóknienia z najbardziej aktualnego badania Flisiak 2016, które jednocześnie raportuje najwyższy spośród prezentowanych odsetek pacjentów z marskością – 58% (Tabela 4).

Tabela 4.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie podstawowej

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Flisiak 2016	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład włóknienia określony na podstawie pozostałych badań Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołąkowska 2008, Kaczor 2012 oraz Kozielewicz 2015 (Tabela 5).

Tabela 5.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie wrażliwości

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Juszczyk 2004	97	13,4%	40,2%	34,0%	11,3%	1,0%
Juszczyk 2005	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołąkowska 2008	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kaczor 2012	813	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielewicz 2015	62	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Średnia		5,3%	30,1%	34,3%	18,4%	12,0%

Założono, że rozkład zwłóknienia wątroby wśród pacjentów z WZW-C jest niezależny od genotypu wirusa HCV. W rzeczywistości jednak struktura ta może się różnić w zależności od genotypu wirusa, co może być związane z różnym stopnie odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z różnymi

genotypami, co w konsekwencji wpływa na prawdopodobieństwo rozwinięcia powikłań przewlekłego WZW-C). Nie odnaleziono jednak danych, pozwalających na zróżnicowanie poziomu włóknienia wątroby pod tym względem.

3.1.2. Wiek

Średni wiek pacjentów w badaniu Flisiak 2016 wynosi 52 lata. Jest on wyższy w porównaniu z wiekiem raportowanym w innych badaniach (Tabela 6, Tabela 7). Różnica ta może wynikać z wysokiego odsetka pacjentów w marskością w badaniu Flisiak 2016 w porównaniu z innymi badaniami. W celu zachowania spójności danych w analizie podstawowej uwzględniono wiek z badania Flisiak 2016, natomiast średni wiek uzyskany na podstawie pozostałych badaniach zastosowano w analizie wrażliwości.

Tabela 6.
Średni wiek pacjentów zgodny z badaniem Flisiak 2016

Badanie	Liczebność	Średni Wiek (SD)
Flisiak 2016 (badanie AMBER)	205	52,4 (12,2)

Tabela 7.
Średni wiek pacjentów z pozostałych badań

Badanie	Liczebność	Wiek
Berak 2006 / 2007	237	41,8
Adamek 2007	210	43,0
Horban 2006	94	43,0
Juszczyk 2004	150	39,0
Juszczyk 2005	466	40,0
Kołąkowska 2008	67	39,9
Mach 2011	260	44,0
Ząbek 2013	91	48,0
Piekarska 2014	103	42,3
Kaczor 2012	813	47,8
Bura 2012	169	41,3
Zarębska-Michaluk 2010	340	41,8
Doszyn 2013	72	39,0
Kusznierz-Cabala 2010	99	42,9
Gowin 2016	1159	41,8
Kłujso 2014	109	52,0
Chlabicz 2008	179	39,1
Średnia		43,0

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-C o genotypie 1 lub 4. Publikacja Flisiak 2016 prezentuje dane łączne dla obu genotypów. Wykorzystując dane z badania wielośrodkowego Panasiuk 2013 [42] przeprowadzonego wśród 14 561 pacjentów z WZW-C w Polsce, w ramach niniejszego opracowania wykonano analizę statystyczną opartą na testach Kołmogorowa-Smirnowa i χ^2 , która wykazała brak zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych genotypów HCV a wiekiem u dorosłych pacjentów włączonych do tego badania. Zasadnym więc jest przyjęcie takiego samego wieku w populacji pacjentów z genotypem 1 i 4.

3.1.3. Odsetek mężczyzn

W publikacji Flisiak 2016 55,5% pacjentów z WZW-C stanowili mężczyźni (Tabela 8). Odsetek ten jest zgodny z rozkładem płci w pozostałych 21 badaniach i, w celu zachowania spójności źródła danych, został uwzględniony w analizie (Tabela 9).

Tabela 8.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW-C – Flisiak 2016

Badanie	Liczebność	Odsetek mężczyzn
Flisiak 2016	205	55,5%

Tabela 9.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW-C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce

Badanie	Liczebność	Odsetek mężczyzn
Berak 2006 / 2007	237	57,0%
Adamek 2007	210	63,8%
Horban 2006	94	51,1%
Juszczak 2004	150	60,0%
Juszczak 2005	466	68,2%
Końkowska 2008	67	53,7%
Mach 2011	260	62,3%
Ząbek 2013	91	44,0%
Piekarska 2014	103	64,1%
Kaczor 2012	813	54,7%
Bura 2012	169	58,6%
Zarębska-Michaluk 2010	340	60,6%
Doszyn 2013	72	73,6%
Kusznierz-Cabala 2010	99	55,6%
Gowin 2016	1159	51,8%
Kłujso 2014	109	47,7%
Chłabicz 2008	179	65,9%

Badanie	Liczebność	Odsetek mężczyzn
Kozłowski 2012	923	58,9%
Domagalski 2013	174	55,2%
Pierucka 2016	1237	53,4%
Kozielewicz 2015	110	54,5%
Średnia		56,9%

3.2. Czas trwania terapii

GZR/EBR

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zepatier® [43], leczenie skojarzone GZR/EBR w genotypie 1a, 1b oraz 4 należy stosować przez 12 tygodni.

W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów z genotypem 1a należy rozważyć stosowanie GZR/EBR przez 16 tygodni z rybawiryną u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru. [43]

W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów z genotypem 4, należy rozważyć stosowanie GZR/EBR przez 16 tygodni z rybawiryną u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml. [43]

Charakterystyką produktu leczniczego nie dopuszcza wydłużenia leczenia GZR/EBR u pacjentów z genotypem 1b. [43]

W analizie podstawowej uwzględniono terapię GZR/EBR stosowaną przez 12 tygodni. W analizie wrażliwości rozważono wydłużenie terapii do 16 tygodni w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a i 4 (por. rozdz. 3.5).

OMB/PAR/RIT

W niniejszej analizie czas trwania leczenia schematami zawierającymi OMB/PAR/RIT został określony zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Viekirax [5], która jednoznacznie określa długość stosowania OMB/PAR/RIT w zależności od genotypu oraz występowania marskości wątroby (Tabela 10).

Tabela 10.
Długość stosowania schematów zawierających OMB/PAR/RIT – zgodnie z ChPL

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	OMB/PAR/RIT + dazabuwir + rybawiryna	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	OMB/PAR/RIT + dazabuwir + rybawiryna	24 tygodnie
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	OMB/PAR/RIT + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	OMB/PAR/RIT + rybawiryna	12 tygodni

3.3. Efektywność interwencji

Ze względu na fakt, iż progresja chorób wątroby rozwija się przez wiele lat, zgodnie z wytycznymi organizacji regulatorowych w Europie oraz USA (EMA i FDA) w badaniach klinicznych za wyleczenie uznaje się uzyskanie u pacjenta trwałej odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowanej jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12) oznaczany z wykorzystaniem metod diagnostycznych o wysokiej czułości z progiem detekcji na poziomie 15 IU/ml. Trwała odpowiedź nie odzwierciedla bezpośredniej poprawy stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta, przy czym dostępne dowody naukowe wskazują, iż uzyskanie SVR jest korzystnym predyktorem w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych. [6] Z tego względu w analizie ekonomicznej efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetków pacjentów uzyskujących SVR po 12 tygodniach leczenia. Wskaźnik ten stanowił również pierwszorzędowy punkt końcowy badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [6].

W ramach analizy efektywności klinicznej [6] nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GZR/EBR ze schematami zawierającymi OMB/PAR/RIT, a także nie zidentyfikowano dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora, dlatego w analizie efektywności klinicznej dokonano tabelarycznego zestawienia bezwzględnych wartości odnoszących się do efektywności klinicznej i bezpieczeństwa poszczególnych terapii z podziałem na genotypy HCV oraz pacjentów bez marskości wątroby i z marskością wątroby.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [43], schemat GZR/EBR stosowany jest przez 12 tygodni (GZR/EBR12). Jedynie w przypadku pacjentów, u których początkowy poziom RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml (GT1a, GT4) lub z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru (GT1a), należy rozważyć stosowanie GZR/EBR przez 16 tygodni z rybawiryną. Dlatego w analizie podstawowej uwzględniono skuteczność dla schematu 12-tygodniowego, w analizie wrażliwości uwzględniono dane kliniczne dla schematu GZR/EBR+RBV16 (rozdz. 3.5).

W analizie podstawowej dla GZR/EBR12 oraz schematów zawierających OMB/PAR/RIT zastosowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych, które różnicują efektywność ze względu na obecność marskości wątroby.

W przypadku schematu OMB/PAR/RIT+DAS12 stosowanego w genotypie 1b, nie odnaleziono danych klinicznych charakterystycznych dla obecności marskości wątroby. Dlatego w analizie przyjęto, że w populacji tej stosunek odsetka SVR u pacjentów z marskością wątroby do pacjentów bez marskości wątroby będzie taki sam jak w przypadku schematu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV w populacji pacjentów z genotypem 1a. Wyznaczony iloraz zastosowano do odsetka SVR dla populacji bez marskości wątroby.

Zastosowane w analizie podstawowej dane dotyczące efektywności rozważanych schematów na podstawie analizy efektywności klinicznej [6] przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Efektywność interwencji uwzględniona w analizie podstawowej

	Populacja	Interwencja	Odsetek SVR		Źródło (na podstawie analizy efektywności klinicznej)
			n/N	%	
Genotyp 1a	Pacjenci bez marskości wątroby	GZR/EBR12	90/96	94%	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13), C-EDGE TE, Kumada 2016
		OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12	680/708	96%	MALACHITE I, MALACHITE II, PEARL IV, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TOURQUISE I
	Pacjenci z marskością wątroby	GZR/EBR12	38/40	95%	C-EDGE TE, C-WORTHY (B5+B9)
		OMB/PAR/RIT+DAS+RBV24	119/127	94%	TOURQUISE I, TURQUISE II
Genotyp 1b	Pacjenci bez marskości wątroby	GZR/EBR12	336/348	97%	C-WORTHY (A3+B3+B9+B13), Kumada 2016
		OMB/PAR/RIT+DAS12	379/383	99%	MALACHITE I, PEARL II, PEARL III
	Pacjenci z marskością wątroby	GZR/EBR12	7/7	100%	C-WORTHY (B5+B9)
		OMB/PAR/RIT+DAS12	–	97% ^a	przyjęto przeskalowany SVR dla pacjentów bez marskości na podstawie danych dla populacji GT1a
Genotyp 4	Pacjenci bez marskości wątroby	GZR/EBR12	9/10	90%	C-SCAPE
		OMB/PAR/RIT+RBV12	91/91	100%	PEARL I
	Pacjenci z marskością wątroby	GZR/EBR12	10/12 ^b	83%	dane z ChPL
		OMB/PAR/RIT+RBV12	87/90	97%	AGATE I, AGATE II

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie RCT (C-EDGE H2H) bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną GZR/EBR względem terapii zawierającej sofosbuwir (SOF+PegIFN+RBV). W badaniu oceniano pacjentów z zakażeniem GT1 i 4 HCV. [6]

Ponieważ porównanie GZR/EBR z SOF+PegINF+RBV stanowi jedyne porównanie bezpośrednie dla rozważanej interwencji odnalezione w ramach analizy klinicznej, w Aneksie zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej dla tego porównania z uwzględnieniem danych z badania C-EDGE H2H (rozdz. A.1).

3.4. Bezpieczeństwo interwencji

W analizie uwzględniono następujące dane dotyczące bezpieczeństwa rozważanych interwencji:

- odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły następujące zdarzeń niepożądane:
 - depresja,
 - anemia,
 - wysypka,
 - ból głowy,
 - zmęczenie,
 - nudności.

Wartości powyższych parametrów dla poszczególnych terapii zostały ustalone zgodnie z danymi prezentowanymi w analizie efektywności klinicznej.

Dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej dostępne były bez podziału na genotypy oraz obecność marskości. Dodatkowo zastosowany model ekonomiczny nie umożliwia rozróżnienia danych ze względu na długość terapii. Dlatego w przypadku dostępności danych dotyczących bezpieczeństwa dla 12- i 24-tygodniowej terapii, w analizie przyjęto dane skumulowane dla obu długości terapii.

3.4.1. Przerwanie terapii

W analizie uwzględniono możliwość przerwania terapii przeciwwirusowej ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, co wpływa na rzeczywisty czas trwania leczenia. Struktura modelu zakłada, że przerwanie leczenia następuje w połowie terapii. Przyjęty w analizie odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych dla każdej terapii, wyznaczony na podstawie danych raportowanych w analizie efektywności klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych

Interwencja	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych	Źródło (na podstawie analizy efektywności klinicznej)
GZR/EBR	0,8% (11/1422)	C-EDGE H2H, C-EDGE IBLD (ITG), C-EDGE TE, C-EDGE TN (ITG+DTG), C-SCAPE, C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13), Kumada 2016, C-CORAL
OMB/PAR/RIT+DAS	0,3% (2/592)	MALACHITE I, PEARL II, PEARL III, PEARL IV
OMB/PAR/RIT+DAS+RBV	0,9% (17/1866) ^a	MALACHITE I, MALACHITE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TOURQUISE I, TOURQUISE II
OMB/PAR/RIT+RBV	0,0% (0/182)	AGATE I, AGATE II, PEARL I

a) dane skumulowane dla schematu 12- i 24-tygodniowego

3.4.2. Zdarzenia niepożądane

Głównymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po terapii GZR/EBR, zgodnie z analizą kliniczną są: zmęczenie, ból głowy, nudności, świąd, bezsenność, biegunka, astenia, anemia, wysypka i depresja. Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia 6 z wymienionych: zmęczenie, ból głowy, nudności, anemię, wysypkę i depresję. Pozostałe zdarzenia niepożądane nie zostały dodatkowo uwzględnione w analizie. Nieuwzględnienie zdarzeń takich jak świąd, biegunka oraz bezsenność jest konserwatywne ze względu na niższą częstość ich występowania u pacjentów leczonych GZR/EBR w porównaniu z komparatorami. W przypadku astenii, ze względu na specyfikę tego zdarzenia niepożądanego i brak jednoznacznego sposobu jego leczenia, oszacowanie kosztów leczenia byłoby trudne i obarczone dużą niepewnością.

Przyjęte na podstawie analizy efektywności klinicznej częstości występowania uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Interwencja	Częstość występowania % (n/N)						Źródło (na podstawie analizy efektywności klinicznej)
	Depresja	Anemia	Wysypka	Ból głowy	Zmęczenie	Nudności	
GZR/EBR	2,6% (4/154)	0,4% (3/719)	2,9% (17/590)	14,2% (177/1245)	15,2% (139/914)	8,9% (91/1025)	C-EDGE H2H, C-EDGE IBLD (ITG), C-EDGE TE, C-EDGE TN (ITG+DTG), C-SCAPE, C-WORTHY (A3+B3+B5+B9+B13), C-SURFER (ITG), Kumada 2016
OMB/PAR/RIT+DAS	0,0% (0/83)	0,3% (2/592)	3,2% (19/592)	24,5% (145/592)	23,5% (139/592)	8,4% (50/592)	MALACHITE I, PEARL II, PEARL III, PEARL IV

Interwencja	Częstość występowania % (n/N)						Źródło (na podstawie analizy efektywności klinicznej)
	Depresja	Anemia	Wysypka	Ból głowy	Zmęczeni e	Nudności	
OMB/PAR/RIT+ DAS+RBV	3,6% (23/634)	6,7% (125/1866)	9,1% (165/1805)	29,6% (553/1866)	31,8% (594/1866)	19,3% (360/1866)	MALACHITE I, MALACHITE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV, SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, TOURQUISE I, TOURQUISE II
OMB/PAR/RIT+ RBV	4,4% (4/91)	7,1% (13/182)	0,0% ^a	28,0% (51/182)	18,1% (33/182)	12,6% (19/151)	AGATE I, AGATE II, PEARL I

a) brak danych

3.5. Schemat GZR/EBR+RBV16

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Zepatier u pacjentów z genotypem 1a, u których początkowy poziom RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru, należy rozważyć stosowanie GZR/EBR przez 16 tygodni z rybawiryną, w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia.

W przypadku pacjentów z genotypem 4 schemat GZR/EBR+RBV16 należy rozważyć u pacjentów, u których początkowy poziom RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml.

U pacjentów z genotypem 1b stosuje się tylko schemat EBR+GZR 12-tygodniowy bez rybawiryny.

Możliwości stosowania przez pacjentów z genotypem 1a lub 4 dłuższego schematu GZR/EBR+RBV16 uwzględniono w analizie wrażliwości. Zastosowanie dłuższego schematu wiąże się z wyższymi kosztami terapii. W tym wariantcie analizy zastosowano również charakterystyczne dla schematu GZR/EBR+RBV16 dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa raportowane w analizie efektywności klinicznej (Tabela 14).

Tabela 14.
Efektywność GZR/EBR+RBV uwzględniona w analizie wrażliwości

	GT1a	GT4	Źródło (na podstawie analizy efektywności klinicznej)	
Efektywność				
Odsetek pacjentów z SVR	Brak marskości	100% (31/31)	100% (4/4)	GT1a: C-EDGE TE, GT4: dane z ChPL
	Marskość	100% (22/22)	100% (4/4)	
Bezpieczeństwo				
Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych		4,7% (5/106)	C-EDGE TE	
Depresja		0,0% ^b	brak danych	
Anemia		20,8% (22/106)		
Wysypka		7,5% (8/106)		
Ból głowy		18,9% (20/106)	C-EDGE TE	
Zmęczenie		30,2% (32/106)		
Nudności		17,0% (18/106)		

3.6. Progresa choroby

Rozważany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia:

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

Ponadto pacjenci w stadium włóknienia wątroby F0–F4 mogą uzyskać pozytywną odpowiedź wirusologiczną SVR i przemieścić się do stanu „odpowiedź SVR”. Struktura modelu zakłada, że pacjenci w stanach F0–F3, którzy uzyskali odpowiedź SVR mogą doświadczyć reinfekcji i przejść do stanu odpowiadającemu stadium F0. U pacjentów z marskością wątroby również może wystąpić nawrót choroby, w konsekwencji pacjent ponownie może znaleźć się w stanie F4. Dodatkowo model umożliwia pozostawienie podwyższonego ryzyka DC i HCC u pacjentów z marskością wątroby, którzy uzyskali SVR.

Jeśli pomimo stosowanego leczenia przeciwwirusowego, pacjent nie uzyska SVR, progresja choroby będzie nadal postępować. Może dojść do powstania ciężkich powikłań przewlekłego WZW-C, takich

jak niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, które w konsekwencji mogą doprowadzić do konieczności przeszczepu wątroby u pacjenta lub spowodować przedwczesny zgon.

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy uwzględnionymi w modelu stanami, dokonano przeszukania baz informacji medycznej (por rozdz. A.3.6, A.3.4, A.3.5). Jeśli dostępne dane na to pozwalały, prawdopodobieństwa przejść określano z rozróżnieniem na pacjentów leczonych i nieleczonych. Nie odnaleziono danych pozwalających rozróżnienie prawdopodobieństw przejść ze względu na genotyp.

3.6.1. Włóknienie wątroby

Model ekonomiczny uwzględnia pięć stanów związanych z zaawansowaniem włóknienia wątroby – włóknienia w stadiach F0–F4.

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami określającymi stopnie włóknienia, dokonano przeszukania baz informacji medycznych pod kątem przeglądów systematycznych zawierających dane dotyczące progresji włóknienia wątroby (por. rozdz. A.3.4). Odnaleziono przegląd systematyczny Thein 2008 [41], który stanowi jedyne odnalezione kompleksowe opracowanie opisujące prawdopodobieństwo rozwoju włóknienia wątroby z uwzględnieniem stadiów F0–F4.

Autorzy przeglądu Thein 2008 dokonali estymacji prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby. Publikacja ta uwzględnia 95 badań, przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów, na podstawie których określono prawdopodobieństwo progresji włóknienia zależne od stanu zdrowia pacjentów. Wyznaczone w publikacji prawdopodobieństwa progresji uwzględniono w niniejszej analizie (Tabela 15).

Tabela 15.
Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby (Thein 2008)

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

3.6.2. Niewyrównana marskość wątroby

U pacjentów z marskością wątroby mogą rozwinąć się powikłania, tj. niewyrównana marskość wątroby (DC) lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). W celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby u pacjentów w stadium włóknienia F4 do niewyrównanej marskości lub raka wątrobowokomórkowego dokonano przeszukania systematycznego bazy PubMed, w ramach którego otrzymano 240 publikacji (por. rozdz. A.3.4). Ostatecznie wyodrębniono trzy przeglądy systematyczne:

Ng 2011 [44], Alazawi 2010 [45], Konerman 2014 [46]. W Ng 2011 porównywano ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych u pacjentów z i bez SVR, natomiast celem przeglądu Konerman 2014 była ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych progresji w przewlekłym WZW-C. Jedynie przegląd Alazawi 2010 przeprowadzony został w celu oceny naturalnej historii WZW-C, dlatego prawdopodobieństwa progresji wyrównanej marskości wątroby do niewyrównanej marskości oraz raka wątrobowokomórkowego wyznaczono na podstawie badań uwzględnionych w tym przeglądzie.

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

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

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Fattovich 1997 [47]	355	3,9%
Serfaty 1998 [48]	103	5,4%
Hu 1999 [49]	112	4,4%
Bruno 2009 [50]	324	3,7%
Toshikuni 2009 [51]	152	5,6%
Średnia		4,3%

Ponadto z przeglądu Konerman 2014 wyodrębniono 3 publikacje, które nie zostały włączone do przeglądu Alazawi 2010. Jedna z nich (Rincon 2013 [52]) raportowała dane na temat prawdopodobieństwa wystąpienia DC u pacjentów z CC. Badanie to raportowało 1-, 3- i 5-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia DC. Ponieważ publikacja Ng 2011 dotyczyła tylko pacjentów otrzymujących terapię przeciwwirusową, badania z tego przeglądu nie zostały uwzględnione w wyznaczeniu naturalnej progresji choroby.

W przeszukaniu przeprowadzonym pod kątem innego parametru (rozdz.A.3.5) dodatkowo odnaleziono cztery badania zawierające dane na temat wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby – Huang 2015, Samonakis 2014, Xu 2015 oraz Zhang 2015. Badanie Huang 2015 [53] dotyczy 880 pacjentów z HCV, którzy przeszli biopsję wątroby w Sir Charles Gairdner Hospital w Australii w latach 1992–2012. Na podstawie danych

18-letnich raportowanych w badaniu, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo progresji z CC do DC. W badaniu Samonakis 2014 [54] oceniano 522 greckich pacjentów z wyrównaną marskością wątroby bez względu na jej etiologię. W ramach obliczeń niniejszej analizy, na podstawie sczytanych danych z wykresu prezentowanym w publikacji Samonakis 2014 (dane 15-letnie), określono roczne prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u pacjentów z HCV i pacjentów z HCV i współistniejącą chorobą alkoholową. Publikacja Xu 2015 [55] to badanie kohortowe oparte na danych dotyczących pacjentów z HCV poddanych biopsji wątroby zidentyfikowanych w 4 zintegrowanych systemach opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych w okresie 2001-2012. Na podstawie 7-letnich danych dla populacji pacjentów w stadium F4 wyznaczono roczne prawdopodobieństwo DC. Badanie Zhang 2015 [56] badało między innymi korelację pomiędzy wystąpieniem ekspresji genów komórek gwiazdzystych w wątrobie u pacjentów z marskością wątroby a wystąpieniem DC. Na podstawie danych dla 22,5 lat wyznaczono roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DC.

Wartości rocznych prawdopodobieństw wystąpienia DC u pacjentów z CC wyznaczone na podstawie badań Rincon 2013, Samonakis 2014, Huang 2015, Xu 2015, Zhang 2015 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

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

Badanie	Liczba pacjentów	Prawdopodobieństwo marskość → DC	
Rincon 2013	145	5-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 56%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 10,95%	
Samonakis 2014	Pacjenci z HCV	180	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,76%
	Pacjenci z HCV i chorobą alkoholową	35	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 32%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,33%
Huang 2015	73	18-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 6,47%	
Xu 2015	408	7-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 56% co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 8,00%	
Zhang 2015	211	22,5-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 57% co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 2,49%	

Prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC w badaniu Rincon 2013 jest znacznie wyższe w porównaniu z wartościami z pozostałych badań. Może to być związane z tym, iż badanie Rincon 2013 włączało również pacjentów z HCC o wielkości guza nieprzekraczającej 3 cm. Obecność HCC u pacjentów może być związana z gorszym stanem wątroby oraz zwiększonym prawdopodobieństwem dekompensacji tego narządu. W ramach niniejszej analizy dla występowania każdego z uwzględnionych powikłań modelowanie jest niezależne, dlatego badanie Rincon 2013 zostało wykluczone z analizy.

Inną wartością odstającą w powyższej tabeli jest roczne prawdopodobieństwo DC wyznaczone na podstawie badania Zhang 2015 – wartość ta jest znacznie niższa od pozostałych. Z tego względu badanie Zhang 2015 nie zostało uwzględnione przy wyznaczaniu prawdopodobieństwa przejścia marskość → DC.

Ostatecznie roczne prawdopodobieństwo przejścia z CC do DC określono na podstawie badań z przeglądu Alazawi 2010 oraz badań Samonakis 2014, Huang 2015 i Xu 2015 (Tabela 18).

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby

Źródło	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Alazawi 2010	1046	4,29%
Samonakis 2014	215	7,69% ^a
Huang 2015	73	6,47%
Xu 2015	408	8,00%
Średnia		5,67%

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

3.6.3. Rak wątrobowokomórkowy

Ryzyko raka wątrobowokomórkowego występuje zarówno u pacjentów z wyrównaną, jak i niewyrównaną marskością wątroby.

Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby

Spośród odnalezionych publikacji 4 zawierały dane na temat prawdopodobieństwa wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby: przegląd Alazawi 2010 [45] oraz badania Huang 2015 [53], Xu 2015 [55] i Zhang 2015 [56].

Przegląd Alazawi 2010 (opis publikacji: por. rozdział 3.6.2) raportuje roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC wynoszące 3,36%. Prawdopodobieństwo to oszacowane zostało na podstawie danych z 12 badań. Na podstawie 18-letniego prawdopodobieństwa niewystąpienia HCC raportowanego w badaniu Huang 2015 wyznaczono w ramach obliczeń niniejszej analizy roczne prawdopodobieństwo HCC równe 3,67%. Na podstawie danych 7-letnich z badania Xu 2015 wyznaczono roczne prawdopodobieństwo HCC wynoszące 2,00% oraz na podstawie danych 19-letnich z badania Zhang 2015 – 4,71% (Tabela 19).

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

Publikacja	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo CC → HCC
Alazawi 2010	2 386	3,36%
Huang 2015	73	3,67% ^a
Xu 2015	408	2,00% ^b
Zhang 2015	216	4,71% ^c

a) określone na podstawie danych 18-letnich, b) określono na podstawie danych 7-letnich, c) określono na podstawie danych 19-letnich

W analizie uwzględniono wartość podaną w publikacji Alazawi 2010. Ze względu na to, iż publikacja Alazawi 2010 to jedyny odnaleziony przegląd systematyczny raportujący bezpośrednio roczne prawdopodobieństwo HCC u pacjentów z CC, dane w nim zawarte cechują się wyższą wiarygodnością niż dane z pozostałych odnalezionych badań. (Tabela 20).

Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby

W ramach przeprowadzonego przeglądu bazy PubMed (por. rozdz. A.3.5) jedyną publikacją pozwalającą na oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC) była praca Planas 2004 [57]. Badanie to obejmowało 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo stwierdzoną dekomensacją czynności wątroby), bez stwierdzonego HCC. Publikacja ta raportowała dane związane z wystąpieniami HCC oraz ze śmiertelnością. W ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DC do HCC wynoszące 6,8% (Tabela 20). Na podstawie odnalezionych danych nie było możliwości na rozróżnienie pacjentów pod względem wcześniej stosowanego leczenia.

Podsumowanie

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

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

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

3.6.4. Przeszczep wątroby

Zastosowany model ekonomiczny zakłada możliwość przeszczepu wątroby u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby lub z rakiem wątrobowokomórkowym. Prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u tych pacjentów określono na podstawie polskich danych dostępnych w biuletynach Poltransplantu [58] oraz danych o liczbie pacjentów z DC lub HCC.

Biuletyn Poltransplantu publikowany jest co roku i raportuje on liczbę przeszczepów wątroby oraz liczbę pacjentów oczekujących na przeszczep. Zgodnie z danymi z lat 2006–2015, co roku na listę oczekujących na przeszczep wątroby trafia 270–450 pacjentów. Zgodnie z danymi z okresu 2005–2009, co 4. pacjent oczekujący na przeszczep (i co 4. z wykonanym przeszczepem) jest zakażony wirusem HCV, a tylko u kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (Tabela 21).

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

Rok	Liczba oczekujących	Liczba przeszczepów	Wskazanie		Odsetek pacjentów ze wskazaniem	
			HCV±inne	HCV+HCC	HCV±inne	HCV+HCC
2015	540	332	-	-	-	-
2014	570	366	-	-	-	-
2013	553	336	-	-	-	-
2012	614	328	-	-	-	-
2011	530	300	-	-	-	-
2010	515	237	-	-	-	-
2009	441	236	95	18	21,54%	4,08%
2008	439	245	50	6	20,41%	2,45%
2007	420	196	47	5	23,98%	2,55%
2006	417	200	45	2	22,50%	1,00%
2005	399	212	87	8	21,80%	2,01%
Średnia	-	-	-	-	22,05%	2,42%

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

Korzystając z dostępnych danych z lat 2005–2009 określono średni odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep we wskazaniu HCV (HCV+HCC). Założono, że w kolejnych latach udział pacjentów z tym wskazaniem jest stały. Na tej podstawie oszacowano liczbę osób z przeszczepem wątroby we wskazaniu WZW-C w roku 2015 (81 osoby, w tym 8 osób z HCC).

Dane na temat liczby osób w Polsce z niewyrównaną marskością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym zaczerpnięto z publikacji odnalezionej w wyniku przeszukania bazy PubMed (rozdz. A.3.5) – Flisiak 2015 [59]. Zgodnie z prognozą dokonaną przez autorów tej publikacji, w 2015

roku liczba pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby wynosi 1750 osób, natomiast liczba pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym – 860 osób (wartości sczytane z wykresu).

Na podstawie powyższych danych wyznaczono prawdopodobieństwa przeszczepu wątroby u pacjentów z DC i HCC przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 22).

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

Stan zdrowia	Liczba pacjentów z Polsce w 2015 roku	Liczba przeszczepów wątroby w 2015 roku	Prawdopodobieństwo przeszczepu
DC	1750	73	4,18%
HCC	860	8	0,93%

3.6.5. Progresa u pacjentów z marskością, którzy uzyskali SVR

Model ekonomiczny uwzględnia możliwość progresji do stanu DC lub HCC również wśród pacjentów z marskością wątroby, którzy uzyskali odpowiedź SVR. W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść F4–SVR → DC oraz F4–SVR → HVC, poszukiwano przeglądów systematycznych, pozwalających określić ryzyko względne (RR) wystąpienia rozważanych powikłań u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Odnaleziono przeglądy Ng 2011 [44] oraz Smith-Palmer 2015 [60] w wyniku przeszukania baz danych (rozd. A.3).

Przegląd Ng 2011 przedstawia zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, u których wystąpiła niewyrównana marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy w zależności od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej SVR. Na podstawie tych badań określono RR wystąpienia rozważanych powikłań u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej. W obliczeniach uwzględniono tylko badania raportujące dane dla dwóch podgrup pacjentów – z SVR i bez SVR. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Ryzyko względne wystąpienia DC i HCC na podstawie przeglądu Ng 2011

Badanie	Okres obserwacji (lata)	N	Pacjenci z SVR				Pacjenci bez SVR				RR
			n ₁	N ₁	%	p ₁	n ₂	N ₂	%	p ₂	
Niewyrównana marskość wątroby (DC)											
Iacobellis 2007[61]	2,5	61	3	13	23%	9,96%	33	48	69%	37%	0,27
Średnie RR											0,27
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)											

Badanie	Okres obserwacji (lata)	N	Pacjenci z SVR				Pacjenci bez SVR				RR
			n ₁	N ₁	%	p ₁	n ₂	N ₂	%	p ₂	
Mallet 2008 [62]	9,8	96	3	39	8%	0,81%	14	57	25%	3%	0,29
Cardoso 2010 [63]	3,5	307	6	103	6%	1,70%	40	204	20%	6%	0,28
Średnie RR											0,28

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

Zgodnie z przeglądem Smith-Palmer 2015, wybrano 3 metaanalizy raportujące ryzyko względne wystąpienia HCC u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej (Kimer 2012 [64], Singal 2010a [65], Singal 2010b [66]; Tabela 24).

Tabela 24.

Metaanalizy raportujące ryzyko względne wystąpienia HCC u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej

Metaanaliza	RR
Kimer 2012	0,15
Singal 2010a	0,35
Singal 2010b	0,27

W metaanalizie Kimer 2012 grupą porównawczą dla pacjentów uzyskujących SVR byli pacjenci nieleczeni, ponadto uwzględniała ona dwa badania przeprowadzone wśród pacjentów mieszanych lub bez marskości. Z tego względu zostało one wykluczone z dalszej analizy. Do metaanalizy Singal 2010b zostały włączone badania przeprowadzone wśród pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby, tj. w stopniu włóknienia F2–F4. Publikacja ta została zatem również wykluczona z dalszych rozważań. Metaanaliza Singal 2010a uwzględnia natomiast jedynie badania przeprowadzone wśród pacjentów z marskością wątroby. Dodatkowo należy zauważyć, iż do badania Cardoso 2010, włączonego do przeglądu Ng 2011, oprócz pacjentów z marskością, uwzględniono również pacjentów w stadium włóknienia F3. Ostatecznie wartość RR raportowana w publikacji Singal 2010a wydaje się być najbardziej adekwatna i została uwzględniona w niniejszej analizie.

Wśród odnalezionych trzech metaanaliz raportujących RR dla HCC, jedynie metaanaliza Singal 2010b prezentowała również RR wystąpienia DC u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wartość RR w tej publikacji wynosi 0,08 i jest znacznie niższa od wyznaczonej na podstawie badania Iacobellis 2007 z przeglądu Ng 2011 (0,27, por. Tabela 23). Może to wynikać z faktu, iż przegląd Singal 2010b uwzględnia badania przeprowadzone wśród pacjentów z w stopniu włóknienia F2–F4, natomiast do badania Iacobellis 2007 włączano jedynie pacjentów z marskością. Ostatecznie w przypadku RR dla DC, w analizie uwzględniono wartość z badania Iacobellis 2007.

Na podstawie uzyskanego ryzyka względnego dokonano kalkulacji prawdopodobieństw przejść F4→SVR → DC oraz F4→SVR → HCC (Tabela 25).

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR

	Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością bez SVR przyjęte w modelu	RR	Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR
F4→DC	0,057	0,27	0,015
F4→HCC	0,034	0,35	0,012

W analizie wrażliwości rozważono scenariusze, w których możliwość progresji do stanu DC i HCC u pacjentów z marskością uzyskujących SVR nie została uwzględniona.

3.6.6. Reinfekcja

Model ekonomiczny wykorzystany w ramach niniejszej analizy uwzględnia możliwość reinfekcji u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź SVR. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (F4), którzy uzyskali SVR (SVR F4) mogą po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej doświadczyć nawrotu choroby i ponownie znaleźć się w stanie F4. W przypadku pacjentów z włóknieniem wątroby F0-F3 model zakłada, że w przypadku reinfekcji znajdują się oni w stanie F0.

W wyniku przeszukania bazy informacji medycznej PubMed (rozdz. A.3.4) nie odnaleziono danych pozwalających określić prawdopodobieństwo reinfekcji u pacjentów z HCV, którzy osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną. Jedynym źródłem danych pozwalającym określić rozważane prawdopodobieństwa przejść jest Analiza ekonomiczna dla preparatu Viekirax [23]. W analizie tej prawdopodobieństwo reinfekcji zostało określone na podstawie opinii eksperta z oryginalnego modelu (Tabela 26).

Tabela 26.
Roczne prawdopodobieństwo reinfekcji zgodnie z analizą ekonomiczną dla preparatu Viekirax

Stan wyjściowy	Stan końcowy	Prawdopodobieństwo roczne	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Wyleczony, z historią łagodnego zwłóknienia	WZW-C, łagodne zwłóknienie				
Wyleczony, z historią umiarkowanego zwłóknienia	WZW-C, umiarkowane zwłóknienie	1,00%	0,00%	2,00%	Opinia eksperta (oryginalny model)
Wyleczony, z historią CC	CC				

Ze względu na brak innych danych w analizie uwzględniono takie samo prawdopodobieństwo przejścia F4 SVR → F4 oraz SVR → F0, zgodne z prawdopodobieństwem reinfekcji z analizy ekonomicznej preparatu Viekirax (Tabela 27).

Tabela 27.
Prawdopodobieństwo reinfekcji przyjęte w analizie

Wariant analizy	Roczne prawdopodobieństwo przejścia między stanami	
	F4 SVR → F4	SVR → F0
Analiza podstawowa	0,010	0,010
Analiza wrażliwości – wariant minimalny	0,000	0,000
Analiza wrażliwości – wariant maksymalny	0,020	0,020

3.6.7. Regresja włóknienia

Model ekonomiczny zakłada, że u pacjentów z WZW-C z marskością wątroby, którzy uzyskali odpowiedź SVR (SVR F4) może nastąpić regresja włóknienia, tj. powrót poziomu włóknienia do stadium F3.

W ramach przeszukania bazy informacji medycznej PubMed (rozdz. A.3.4) odnaleziono przegląd systematyczny Manne 2014 [67]. Celem tego przeglądu była ocena, czy marskość wątroby u pacjentów z wirusowym zapaleniem typu B lub C może być stanem odwracalnym. Do przeglądu włączono 13 badań przeprowadzonych wśród pacjentów z HCV, które raportowały odsetek regresji wśród pacjentów z odpowiedzią SVR. Spośród odnalezionych badań włączono te, które prezentowały rozkład włóknienia w skali innej niż F0-F4, w których regresja definiowana była jako cofnięcie włóknienia z F4 do F2 i niżej (z pominięciem stadium F3) lub które nie raportowały okresu pomiędzy pomiarami włóknienia. Ostatecznie w analizie uwzględniono 3 badania (Arima 2010 [68], D'Ambrosio 2012 [69] i Shiratori 2000 [70]) prezentujące dane w skali F0-F4, na podstawie których możliwe było wyznaczenie prawdopodobieństwa regresji do stadium F3 u pacjentów w stadium F4 uzyskujących odpowiedź SVR (Tabela 28).

Tabela 28.
Prawdopodobieństwo F4→F3 u pacjentów z SVR na podstawie badań z przeglądu Manne 2014

	Liczba pacjentów	Okres między pomiarami (lata)	Prawdopodobieństwo F4→F3	Roczne prawdopodobieństwo F4→F3
Arima 2010	29	2,7	3%	1,30%
D'Ambrosio 2012	38	6,6	37%	6,74%
Shiratori 2000	24	3,2	17%	5,54%
Średnia ważona				4,70%

Należy zauważyć, iż pomiary włóknienia w powyższych badaniach wykonywane były przed uzyskaniem leczenia oraz po zakończeniu terapii. Brak jest danych prezentujących zmianę stopnia włóknienia od momentu uzyskania odpowiedzi SVR. Jednakże ze względu na brak bardziej adekwatnych danych w niniejszej analizie jako prawdopodobieństwo przejścia F4 SVR → F3 SVR przyjęto średnie roczne prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie trzech badań z przeglądu Manne 2014 (Tabela 29). Ze względu na niepewność zastosowanych danych, przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której przyjęto wartość tego parametru na poziomie 0.

Tabela 29.
Roczna prawdopodobieństwo F4 SVR → F3 SVR

Wariant analizy	Roczna prawdopodobieństwo F4 SVR → F3 SVR
Analiza podstawowa	0,047 (0,022)
Analiza wrażliwości	0,000

3.6.8. Podsumowanie

Poniżej zestawiono roczne prawdopodobieństwa progresji choroby uwzględnione w analizie (Tabela 30).

Tabela 30.
Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
F0 → F1	0,117 (0,007)
F1 → F2	0,085 (0,005)
F2 → F3	0,120 (0,006)
F3 → F4 (marskość)	0,116 (0,006)
F4 SVR → F3 SVR	Analiza podstawowa: 0,047 (0,022) Analiza wrażliwości: 0,000
SVR → F0	Analiza podstawowa: 0,010 Analiza wrażliwości – wariant minimalny: 0,000 Analiza wrażliwości – wariant maksymalny: 0,020
F4-SVR → F4	Analiza podstawowa: 0,015 (0,001) Analiza wrażliwości: 0,000
F4-SVR → DC	Analiza podstawowa: 0,012 (0,001) Analiza wrażliwości: 0,000
F4-SVR → HCC	Analiza podstawowa: 0,012 (0,001) Analiza wrażliwości: 0,000
F4 → DC	0,057 (0,006)
F4 → HCC	0,034 (0,004)
DC → HCC	0,068 (0,018)
DC → LT	0,042 (0,005)
HCC → LT	0,009 (0,003)

3.7. Śmiertelność

Powikłania wątrobowe tj. wyrównana marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz przeszczep wątroby związane są z podwyższoną śmiertelnością, co zostało uwzględnione w modelu. Przyjęto, że ryzyko zgonu u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź SVR jest takie samo jak w populacji ogólnej.

3.7.1. Śmiertelność ogólna

Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej Polski z podziałem na wiek i płeć pacjentów przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w tablicach trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2015 rok [71] (Tabela 31).

Tabela 31.
Śmiertelność w populacji ogólnej

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,44%	0,36%	50	0,69%	0,26%
1	0,03%	0,03%	51	0,76%	0,29%
2	0,02%	0,02%	52	0,83%	0,32%
3	0,01%	0,01%	53	0,92%	0,35%
4	0,01%	0,01%	54	1,01%	0,39%
5	0,01%	0,01%	55	1,10%	0,43%
6	0,01%	0,01%	56	1,20%	0,48%
7	0,01%	0,01%	57	1,32%	0,53%
8	0,01%	0,01%	58	1,43%	0,58%
9	0,01%	0,01%	59	1,56%	0,64%
10	0,01%	0,01%	60	1,69%	0,70%
11	0,01%	0,01%	61	1,84%	0,77%
12	0,02%	0,01%	62	1,98%	0,83%
13	0,02%	0,01%	63	2,14%	0,91%
14	0,02%	0,02%	64	2,30%	0,98%
15	0,03%	0,02%	65	2,46%	1,06%
16	0,04%	0,02%	66	2,64%	1,15%
17	0,05%	0,02%	67	2,82%	1,24%
18	0,07%	0,02%	68	3,01%	1,34%
19	0,08%	0,02%	69	3,21%	1,44%
20	0,09%	0,02%	70	3,42%	1,56%
21	0,10%	0,02%	71	3,66%	1,70%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
22	0,10%	0,02%	72	3,93%	1,85%
23	0,09%	0,02%	73	4,22%	2,04%
24	0,10%	0,02%	74	4,55%	2,25%
25	0,10%	0,02%	75	4,92%	2,51%
26	0,10%	0,02%	76	5,34%	2,82%
27	0,11%	0,02%	77	5,81%	3,18%
28	0,11%	0,03%	78	6,34%	3,59%
29	0,11%	0,03%	79	6,91%	4,07%
30	0,12%	0,03%	80	7,54%	4,61%
31	0,12%	0,03%	81	8,22%	5,22%
32	0,13%	0,04%	82	8,94%	5,89%
33	0,14%	0,04%	83	9,71%	6,62%
34	0,15%	0,04%	84	10,53%	7,43%
35	0,16%	0,05%	85	11,40%	8,29%
36	0,18%	0,05%	86	12,32%	9,23%
37	0,19%	0,06%	87	13,30%	10,23%
38	0,21%	0,07%	88	14,34%	11,32%
39	0,23%	0,08%	89	15,44%	12,49%
40	0,25%	0,08%	90	16,61%	13,73%
41	0,28%	0,09%	91	17,88%	15,09%
42	0,31%	0,11%	92	19,22%	16,53%
43	0,34%	0,12%	93	20,64%	18,07%
44	0,37%	0,13%	94	22,13%	19,70%
45	0,42%	0,15%	95	23,69%	21,42%
46	0,46%	0,17%	96	25,32%	23,24%
47	0,51%	0,19%	97	27,03%	25,14%
48	0,56%	0,21%	98	28,80%	27,13%
49	0,62%	0,23%	99	30,65%	29,20%

3.7.2. Wyrównana marskość wątroby

Odnaleziony w ramach przeszukania przedstawionego w rozdziale A.3.4 przegląd Alazawi 2010 raportuje jedynie skumulowane prawdopodobieństwo zgonu lub transplantacji u pacjentów z marskością wątroby. W analizie uwzględniono zatem dane bezpośrednio z badań włączonych do tego przeglądu. Dodatkowo włączono inne badania odnalezione w ramach przeszukań przeprowadzonych do niniejszej analizy (rozd. A.3.4, A.3.5), na podstawie których możliwe było wyznaczenie rocznego

prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z HCV z marskością wątroby. Łącznie uwzględniono 15 publikacji (Tabela 32).

Tabela 32.
Śmiertelność z powodu CC

Publikacja	Liczba pacjentów	Okres obserwacji (lata)	Całkowite przeżycie	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Uwagi
Huang 2015 [53]	73	18,9	40%	4,72%	–
Bruno 2016 [72]	615	20	21%	7,58%	pacjenci leczeni
	307	20	18%	8,12%	pacjenci nieleczeni
Iacobellis 2007 [61]	48	2,5	81%	7,97%	–
Mallet 2008 [62]	57	9,8	70%	3,55%	–
Cardoso 2010 [63]	204	3,5	86%	4,13%	–
Fattovich 1997 [47]	384	10	79%	2,29%	–
Benvegna 2004 [73]	312	15	43%	5,53%	–
Degos 2000 [74]	416	9	77%	2,93%	–
Gramenzi 2001 [75]	72	5	92%	1,69%	pacjenci leczeni
	72	5	84%	3,33%	pacjenci nieleczeni
Kobayashi 2006 [76]	490	20	16%	8,87%	–
Serfaty 1998 [48]	103	5	76%	5,36%	–
Shiratori 2005 [77]	271	9,5	76%	2,82%	pacjenci leczeni
	74	9,5	55%	6,17%	pacjenci nieleczeni
Toshikuni 2009 [51]	152	10	47%	7,18%	–
Zhang 2015 [56]	216	22,5	32%	5,20%	–
Xu 2015 [55]	408	5	69%	7,29%	–
Średnia				5,71%	

Na podstawie odnalezionych badań wyznaczono średnie prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z marskością wątroby (Tabela 33).

Tabela 33.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z CC przyjęte w analizie

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
CC → zgon	0,057 (0,004)

3.7.3. Niewyrównana marskość wątroby

W ramach przeglądu systematycznego bazy PubMed (por. rozdz. A.3.5) odnaleziono cztery publikacje raportujące śmiertelność z powodu niewyrównanej marskości wątroby (DC), tj. Planas 2004 [57], Samonakis 2014 [54], Huang 2015 [53] opisane w rozdz. 3.6.2 i 3.6.3 oraz Bruno 2016 [72] – prospektywne badanie przeprowadzone na grupie włoskich pacjentów z HCV z wyrównaną marskością wątroby, którzy osiągnęli SVR w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali SVR, pacjentami nieleczonymi oraz pacjentami z niewyrównaną marskością wątroby.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewyrównanej marskości wątroby obliczono na podstawie czterech odnalezionych badań (Tabela 34).

Tabela 34.
Śmiertelność z powodu DC

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo DC → zgon
Planas 2004	200	12,67% (na podstawie 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 51%)
Samonakis 2014	164	7,93% (na podstawie 15-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 29% ^a)
Huang 2015	85	18,91% (na podstawie 6-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 28% ^a)
Bruno 2016	113	14,06% (na podstawie 20-letniego prawdopodobieństwa przeżycia 5% ^a)
Średnia ważona		12,51%

a) dane sczytane z wykresu

3.7.4. Rak wątrobowokomórkowy

Prawdopodobieństwa zgonu z powodu raka wątrobowokomórkowego wyznaczono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy danych PubMed pod kątem publikacji opisujących rejestry pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale A.3.6. W wyniku przeszukania odnaleziono 6 publikacji opisujące dane z rejestrów pacjentów z HCC: El-Serag 2011 [78], Ollivier 2010 [79], Borie 2008 [80], Makarova 2013 [81], Sinn 2014 [82] oraz Weinmann 2014 [83]. Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 35.
Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008	Regionalne rejestry z Francji 1007 pacjentów z HCC zarejestrowanych w latach 1997–1998 79% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby	5-letnie przeżycie 7% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 41%

Publikacja	Opis	Wyniki
Ollivier 2010	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-roczone przeżycie: 37% 2-letnie przeżycie: 24% 3-letnie przeżycie: 16% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 46%
El-Serag 2011	Amerykański rejestr świadczeń dla weteranów 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) w okresie 1997–2007	1-roczone przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%
Makarova 2013	Regionalny rejestr nowotworów w Archangielsku (Rosja) 311 pacjentów z HCC (54 z HCV, 16 z HCV i HBV) w latach 2000–2008	5-letnie przeżycie: 15% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 32%
Sinn 2014	Koreański centralny rejestr nowotworów 447 pacjentów z HCC i HCV w okresie 2003–2005	5-letnie przeżycie: 29% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 22%
Weinmann 2014	Rejestr Uniwersytetu Johanna Gutenberga w Moguncji (Niemcy) 1 066 pacjentów z HCC (253 pacjentów z przewlekłym WZW-C) w latach 1998–2003 (385 pacjentów) i 2004–2009 (681 pacjentów)	Lata 1998–2003 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Lata 2004–2009 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Średnioroczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie danych 1998–2009: 26%

Publikacje Borie 2008, Ollivier 2010, El-Serag 2011 raportowały zbliżone wyniki w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC (średniorocznie 41–46%). Śmiertelność była niższa w publikacjach Makarova 2013, Weinmann 2014 oraz Sinn 2014 – odpowiednio 34%, 26% i 22%.

Najbardziej aktualnymi publikacjami obejmującymi największą liczbę pacjentów są El-Serag 2011 oraz Weinmann 2014. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z publikacji Weinmann 2014 było znacznie niższe niż wynikające z publikacji El-Serag 2011 (26% vs 42%). Ponieważ jakość opieki onkologicznej w Polsce jest znacznie niższa w porównaniu z opieką onkologiczną w Niemczech [84, 85], w niniejszej analizie przyjęto wyższą wartość rocznego prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC, tj. dane z publikacji El-Serag 2011. Wpływ tego parametru na wyniki zbadano w analizie wrażliwości, w której przyjęto dane z badania Weinmann 2014 (Tabela 36).

Tabela 36.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo HCC → zgon
Analiza podstawowa	0,421
Analiza wrażliwości	0,258

3.7.5. Przeszczep wątroby

Podczas przeszukania publikacji dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w bazie PubMed (por. rozdz.A.3.6) zidentyfikowano publikację Adam 2012 [86], która opisuje dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*). Jak podają autorzy publikacji, rejestr ten obejmuje 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie, wiarygodność tego źródła danych o przeszczepach jest zatem bardzo wysoka.

W niniejszej analizie śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie danych zaczerpniętych bezpośrednio z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby [87].

Rejestr ELTR zbiera dane ze 168 ośrodków transplantacyjnych z 31 państw europejskich, w tym z 4 ośrodków z Polski [87]. Od maja 1968 do grudnia 2015 zostały zgromadzone informacje na temat 137 863 przeszczepów (124 345 pacjentów), w tym 2 569 transplantacji przeprowadzonych w Polsce. aspekty takie jak wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne [87].

Na stronie internetowej ELTR prezentowane są slajdy opisujące wyniki rejestru z okresu 1988–2015. W tym czasie przeprowadzono 135 726 przeszczepów wątroby, z czego 24 380 (18%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym oraz 19 623 z powodu nowotworu wątroby (87% przypadków stanowił HCC). W pierwszym roku po wykonaniu przeszczepu zgon nastąpił u 18% biorców z marskością wątroby oraz 16% z nowotworem (Tabela 37). Zgodnie z danymi dla przeżycia 5-letniego wyznaczono roczną śmiertelność dla kolejnych lat, która wyniosła 4,6% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 6,9% dla pacjentów z nowotworem (Tabela 38).

Tabela 37.
Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	N	Przeżycie po przeszczepie wątroby				
		1 rok	3 lata	5 lat	8 lat	10 lat
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	24 380	82%	74%	68%	62%	58%
Nowotwór ^a	19 623	84%	71%	63%	54%	49%

a) 87% przypadków stanowił HCC

Tabela 38.
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR

Wskazanie do przeszczepu	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	18%	4,6%
Nowotwór	16%	6,9%

W Polsce marskość wątroby jest częstszym wskazaniem do przeszczepu wątroby u pacjentów z WZW-C w porównaniu z nowotworem (por. rozdz. 3.6.4). Marskość wątroby jest także znacznie częstszym powikłaniem WZW-C. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby będzie wyznaczone na podstawie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z rejestru ELTR, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z przeszczepem wątroby z powodu nowotworu uwzględniono w analizie wrażliwości.

Przyjęte w analizie wartości prawdopodobieństw przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39).

Tabela 39.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne		
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Roczne prawdopodobieństwo LT → zgon	1. rok	0,180	0,160
	kolejne lata	0,046	0,069

3.7.6. Podsumowanie

Dane dotyczące śmiertelności przyjęte w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
CC → zgon	0,057 (0,004)
DC → zgon	0,125 (0,014)
HCC → zgon	0,421 (0,013)
LT → zgon	1. rok: 0,180 (0,002); kolejne lata: 0,046 (0,001)

3.8. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia :

- włóknienie wątroby w stadium F0,
- włóknienie wątroby w stadium F0 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F1,
- włóknienie wątroby w stadium F1 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F2,
- włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F3,
- włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby),
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR,
- niewyrównana marskość wątroby – pierwszy rok (DC),
- niewyrównana marskość wątroby – kolejne lata (PDC),
- rak wątrobowokomórkowy – pierwszy rok (HCC),
- rak wątrobowokomórkowy – kolejne lata (PHCC),
- przeszczep wątroby – pierwszy rok (LT),
- przeszczep wątroby – kolejne lata (PLT).

Na podstawie strategii opisanej w rozdziale A.3.3 dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [14] pod kątem przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C. W wyniku zaimplementowanej strategii odnaleziono dwie publikacje – Thein 2005 [88] oraz McLernon 2008 [89].

Przegląd Thein 2005 uwzględnia publikacje oceniających jakość życia przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone były przy wykorzystaniu trzech opublikowane algorytmów mapowania w oparciu o wyniki SF-36.

Opracowanie McLernon 2008 to przegląd systematyczny badań prezentujących użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobami wątroby. W ramach przeglądu poszukiwano publikacji z okresu 1966–2006. Przeszukano następujące bazy informacji medycznych: MEDLINE [14], EMBASE [90], CINAHL [91] oraz Cochrane Library [92]. Wyniki dodatkowo uzupełniono o przegląd referencji. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C zostały określone w 10 spośród 217 odnalezionych badań [93–102]. W przypadku tej publikacji nie było konieczne stosowanie mapowania kwestionariuszy.

Spośród powyższych dwóch publikacji w niniejszej analizie uwzględniono przegląd McLernon 2008 z uwagi na większą wiarygodność danych bezpośrednich. Dane z przeglądu Thein 2005 wymagały dodatkowych przekształceń, tj. mapowania, dlatego nie zostały one uwzględnione w analizie.

Do przeglądu systematycznego McLernon 2008 zostały włączone prace opublikowane do roku 2006, konieczne było zatem przeprowadzenie, zgodnie ze strategią wyszukiwania zastosowaną w publikacji, doszukania badań opublikowanych po 2006 roku. Dodatkowo dokonano przeszukania bazy CEA Registry [103]. Szczegółowy opis przeszukania znajduje się w rozdziale A.3.3.

Charakterystykę odnalezionych źródeł danych, przy uwzględnieniu badań odnalezionych w bazie CEAR, referencji z McLernon 2008 oraz wyników doszukania, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bennett 1997 [104]	Panel ekspercki	VAS, TTO
Bjornsson 2009 [105]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [96]	Pacjenci z WZW-C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Dusheiko 1995 [101]	Panel ekspercki	VAS
Garcia-Contreras 2006 [106]	Panel ekspercki	Metoda delficka
Gutteling 2006 [102]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [107], Hsu 2011 [108]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Ishida 2004 [109]	Lekarze	Metoda delficka
Kim 1997 [110]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	–
McGarry 2012 [111]	Lekarze/Pacjenci	–
Patil 2001 [99]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	VAS
Pol 2015 [112]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 831)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Schwarzinger 2015 [113]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 357)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Shiell 1999 [114]	Pacjenci, eksperci	–
Sagmeister 2001 [115]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	TTO
Samp 2014 [116]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Sherman 2004 [97]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [95], Siebert 2003 [94]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 348)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , TVAS, ocena lekarzy
Wong 1998 [100]	Lekarze prowadzący terapię WZW-C	SG, TTO
Wright 2006 [98]	Pacjenci z przewlekłym WZW-C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [117]	Pacjenci, eksperci	HUI-3
Younossi 2001 [93]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

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

Odnalezione badania można podzielić na dwie grupy pod względem przyjętej metodyki oceny użyteczności: raportujące użyteczności oceniane przez ekspertów lub lekarzy (starsze prace, Tabela 42) oraz oceniające jakość życia wśród pacjentów (Tabela 43).

Tabela 42.
Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów

Publikacja	SVR	Leczenie	F0	F1	F2	F3	CC	DC	HCC	LT
Bennett 1997	–	0,93	0,82		0,78		0,7	wodobrzusze: 0,35; krwawienie z żyłaków: 0,28; encefalopatia: 0,3	0,1	1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7
Dusheiko 1995	0,9	–		0,8			0,5	0,2		–
Garcia–Contreras 2006	–	–		0,87			0,77	wodobrzusze reagujące: 0,48 wodobrzusze odporne: 0,34 encefalopatia: 0,3 żyłaki przełyku 0,28	0,3	1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,75
Ishida 2004	łagodna: 0,92, umiarkowana 0,84, cc: 0,65	0,94–0,97	0,87		0,80		0,65	wodobrzusze: 0,52 encefalopatia: 0,4 żyłaki przełyku 0,33	0,38	–
Kim 1997	–	–		0,95			0,8	0,5	0,25	0,8
Patil 2001	–	–		ok. 0,65			ok. 0,5	0,4	0,18	
Shiell 1999	1	0,95		0,95			0,75	0,25	0,25	–
Sagmeister 2001	–	0,7–0,8		0,9			0,75	wodobrzusze reagujące: 0,5 wodobrzusze odporne: 0,2 encefalopatia: 0,2 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,5; 1+: 0,6	0,2	1. rok: 0,7; 1+ lata: 0,8
Wong 1998	–	–	0,93		0,87		0,82	wodobrzusze reagujące: 0,75 wodobrzusze odporne: 0,52 encefalopatia: 0,53 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,55	0,55	–
Younossi 1999	–	Spadek o 9%	0,82		0,82		0,78	0,65	0,25	1. rok: 0,50; 1+ lata: 0,7
McGarry 2012	–	–		0,96			0,80	0,56	0,25	1. rok: 0,80; 1+ lata: 0,95

Tabela 43.
 Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
WZW-C w stadium F0–F4						
Bjornsson 2009 (brak marskości: n = 158, marskość: n = 76)	F0–F3: 0,81 F4: 0,75	–	–	–	–	–
Chong 2003 (brak marskości: n = 44, marskość: n = 24)	F0–F3: 0,76 F4: 0,74	–	F0–F3: 0,79 F4: 0,8	F0–F3: 0,70 F4: 0,65	–	F0–F3: 0,73 ^c F4: 0,74 ³
Hsu 2011 (brak marskości: n = 331, marskość: n = 17)	–	F0–F3: 0,80 F4: 0,84	–	–	–	F0–F3: 0,73 ^b , 0,57 ^c F4: 0,71 ^b , 0,56 ^c
Pol 2015 (F0-F1: n=239, F2: n=246, F3-F4: n=101)	F0-F1: 0,82 F2: 0,78 F3-F4: 0,67	–	–	–	–	–
Samp 2014 (bezobjawowe: n = 180, objawowe: n = 53, marskość: n = 18)	bezobjawowe: 0,833 objawowe: 0,651 marskość: 0,622	–	–	–	–	–
Schwarzinger 2015 (ciężkie: n=117, nie ciężkie: n=240)	–	–	–	F0-F2:0,82 F3-F4:0,76	–	–
Sherman 2004 (brak marskości: n = 45, marskość: n = 17)	–	F0–F3: 0,85 F4: 0,79	F0–F3: 0,81 F4: 0,83	F0–F3: 0,67 F4: 0,51	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (łagodne: n = 76, umiarkowane: n=77, marskość: n = 74)	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76 marskość: 0,74	–	–	–	łagodne: 0,95 umiarkowan e: 0,92 marskość: 0,89	–
Younossi 2001 (brak marskości: n = 61, marskość: n = 30)	–	–	–	–	–	F0–F3: 0,84 ^b F4:0,82 ^b
Wright 2006 (łagodne n = 185, umiarkowane n = 71, marskość: n = 40)	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66 marskość: 0,55	–	–	–	–	–
DC						
Bjornsson 2009 (n = 53)	0,66	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n = 9)	0,66	–	0,6	0,57	–	0,69 ^c
Hsu 2008 (n = 57)	–	0,76	–	–	–	0,72 ^b , 0,55 ^c
Pol 2015 (n=25)	0,51	–	–	–	–	–
Samp 2014 (n = 11)	0,405	–	–	–	–	–
Sherman 2004 (n = 8)	–	0,72	0,72	0,66	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 37)	0,72	–	–	–	0,81	–
Younossi 2001 (n = 29)	–	–	–	–	–	0,46–0,71 ^b
Wright 2006 (n = 64)	0,45	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru					
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	TVAS	HUI
HCC						
Chong 2003 (n = 15)	0,65	–	0,72	0,55	–	0,51 ^c
Hsu 2011 (n = 20)	–	0,78	–	–	–	0,72 ^b , 0,56 ^c
Pol 2015 (n=25)	0,51	–	–	–	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003	–	–	–	–	0,81	–
Wright 2006 (n = 64)	0,45	–	–	–	–	–
LT						
Chong 2003 (n = 30)	0,69	–	0,73	0,65	–	0,70 ^c
Hsu 2011 (n = 50)	–	0,80	–	–	–	0,75 ^b , 0,64 ^c
Pol 2015 (n=5)	0,46	–	–	–	–	–
Sherman 2004 (n = 10)	–	0,81	0,72	0,62	–	–
Siebert 2001, Siebert 2003 (n = 8)	0,79	–	–	–	0,86	–
Wright 2006	0,45	–	–	–	–	–
Post-LT						
Pol 2015 (n=10)	0,80	–	–	–	–	–
Wright 2006	0,67	–	–	–	–	–
SVR						
Bjornsson 2009 (n = 52)	0,79	–	–	–	–	–
Chong 2003 (n=36)	0,83	–	0,86	0,74	–	0,77 ^c
Hsu 2011 (n = 149)	–	0,88	–	–	–	0,80 ^a , 0,70 ^b
Pol 2015 (F0-F1: n=35, F2-F3-F4: n=36)	F0-F1: 0,95 F2-F3-F4: 0,85	–	–	–	–	–
Samp 2014 (n = 36)	0,873	–	–	–	–	–
Wright 2006 (n = 52)	łagodnie: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–

a) HUI-2; b) HUI-3

W wielu przypadkach lekarze dokonywali oceny użyteczności przy użyciu metody delfickiej lub innych metod. Podejścia te nie są rekomendowane w analizach kosztów-użyteczności. Wytyczne dotyczące analiz kosztów-użyteczności zalecają uwzględnienie preferencji populacji ogólnej do wyznaczania użyteczności. [118–120]

Bezpośrednie metody pomiaru, tj. TTO, SG, VAS, w populacji chorych mogą w rezultacie dawać wyższe wartości użyteczności w porównaniu z wynikami badań przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa [118, 121]. Jedną z metod pośredniego wyznaczania użyteczności jest kwestionariusz EQ-5D. W metodach pośrednich pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza (bez oceny związanych z nim preferencji), a następnie na podstawie

wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej dokonywana jest ocena preferencji.

Ze względu na opisane powyżej ograniczenia związane z metodami bezpośrednimi, badania, które z nich korzystały nie zostały włączone do niniejszej analizy. W pozostałych odnalezionych publikacjach najczęstszymi kwestionariuszami wykorzystywanymi do pośredniej oceny użyteczności były EQ-5D oraz HUI2 i HUI3. W analizie uwzględniono jedynie użyteczności oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D ze względu na większą liczbę badań stosujących tę metodę. Kwestionariusz ten zalecany jest również przez NICE [119] oraz jest zgodny z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [7].

Żadna spośród odnalezionych publikacji nie wyróżnia użyteczności we wszystkich stanach uwzględnionych w modelu. Najwięcej stanów zdrowia z dostosowanego modelu raportują publikacje Wright 2006 [98], Chong 2003 [96] oraz poster Pol 2015 [112]. Publikacja Wright 2006 [98] prezentuje wszystkie stany, jednakże traktuje łącznie stany F0 i F1 oraz F2 i F3 jako odpowiednio łagodne i umiarkowane przewlekłe WZW-C. Badanie Chong 2003 [96] natomiast nie rozróżnia w ogóle stanów F0–3, dodatkowo w publikacji tej nie wprowadzono rozróżnienia między stanami „przeszczep wątroby” i „po przeszczepie wątroby”. Poster Pol 2015 natomiast podaje łączne wyniki dla stanów F0-F1 oraz F3-F4, a także DC i HCC.

Publikacja Wright 2006 stanowi raport HTA oceniający opłacalność terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z terapią objawową. Jest on częścią *NHS R&D HTA Programme*, który został powołany w 1993 roku, w celu dostarczania rzetelnych danych o wysokiej jakości, dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych stosowanych w ramach usług publicznego systemu opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii. Raport ten został opracowany również jako odpowiedź na potrzebę stworzenia wytycznych postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłe WZW-C. Użyteczności przedstawione w tym raporcie zostały zaprezentowane z podziałem na łagodne oraz umiarkowane przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (por. Tabela 43). Oprócz tego, użyteczności stanów zdrowia z Wright 2006 uwzględniono we wniosku złożonym do NICE i dane te zostały uznane za wiarygodne [122].

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia prezentowane w publikacji Wright 2006 (Tabela 44).

Tabela 44.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
Łagodne WZW–C	182	0,77
Umiarkowane WZW–C	71	0,66
Leczenie łagodnego WZW–C	80	0,65
Leczenie umiarkowanego WZW–C	–	0,55
Marskość wątroby	40	0,55

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
DC	64	0,45
HCC	64	0,45
LT	–	0,45
Po przeszczepie wątroby	–	0,67
SVR po łagodnym WZW–C	24	0,82 ^a
SVR po umiarkowanym WZW–C	21	0,72 ^a

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

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

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

Raport Wright 2006 uwzględnił także użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby na podstawie badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [123], w którym wzięło udział 455 pacjentów. 46 spośród nich otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Zgodnie z wynikami badania Ratcliffe 2002, wyznaczono użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Badanie Chong 2003 zostało przeprowadzone w Kanadzie w grupie 193 pacjentów ambulatoryjnych. W pracy tej do pomiaru użyteczności zastosowano metodę VAS, a także kwestionariusze HUI3 i EQ-5D. Prezentowane są w niej użyteczności dla 7 stanów zdrowia (Tabela 45). Ze względu jednak na niewielką liczebność badanych grup (9-44 osób w zależności od stanu) badanie Chong 2003 ma ograniczoną wiarygodność.

Tabela 45.
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

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

Badanie Pol 2015 opublikowane w formie posteru zostało przeprowadzone w Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech. W ramach tego badania 60 lekarzy z każdego kraju było proszonych o włączenie 10 kolejnych pacjentów ambulatoryjnych. Ostatecznie do badania włączono 831 pacjentów. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, do wyników którego zastosowano normy francuskie. Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Pol 2015

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
F0-F1	239	0,82
F2	246	0,78
F3-F4	101	0,67
DC / HCC	25	0,51
LT	5	0,46
Po przeszczepie wątroby	10	0,80
SVR po F0-F1	35	0,95
SVR po F2-F4	36	0,85

Inne odnalezione w ramach przeszukania publikacje dotyczące użyteczności (Bjornsson 2009, Samp 2014 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003) uwzględniają znacznie mniejszą liczbę stanów zdrowia rozważanych w dostosowywanym modelu ekonomicznym. Stan odpowiedzi na leczenie (SVR) w badaniach wykorzystujących EQ-5D, wiązał się z wartościami użyteczności od 0,72 do 0,873. Użyteczność przewlekłego WZW-C w stadium włóknienia F0–F3 wynosiła 0,76–0,83 dla łagodnego i 0,66–0,81 dla umiarkowanego przewlekłego WZW-C. Największa różnica w użytecznościach między SVR i przewlekłym WZW-C występowała w badaniu Pol 2015 (F0-F1: 0,13, F2: 0,07; F3-F4: 0,18). W badaniu Chong 2003 różnica ta wynosiła 0,07, a w badaniu Wright 2006 – 0,05 i 0,06 (średnia dla obu grup: 0,05). Wartości użyteczności dla marskości wątroby w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003

oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 były podobne i wynosiły 0,74-0,75 (spadek przy przejściu z umiarkowanego przewlekłego WZW-C do marskości wątroby: 0,02-0,06), wartości użyteczności dla tego stanu raportowane w Samp 2014 oraz Wright 2006 były znacznie niższe i wynosiły odpowiednio 0,622 (spadek o 0,029 przy przejściu z objawowego WZW-C do marskości) i 0,55 (spadek o 0,11 względem umiarkowanego przewlekłego WZW-C). Użyteczność DC w badaniach Bjornsson 2009, Chong 2003, Samp 2014 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003 kształtowała się w przedziale od 0,405 do 0,72 (spadek w porównaniu z marskością wątroby od 0,02 do 0,22). W raporcie Wright 2006 wartość ta była najniższa i wynosiła 0,45 (spadek o 0,1 w porównaniu z marskością wątroby). Wartości użyteczności dla raka wątrobowokomórkowego (HCC) raportowano wyłącznie w pracach Chong 2003 i Wright 2006 (odpowiednio 0,65 i 0,45). Były one porównywalne z wartościami użyteczności dla niewyrównanej marskości wątroby. Najmniejszy spadek użyteczności wraz z rozwojem choroby obserwowano w pracach Siebert 2001 i Siebert 2003, największy natomiast w Samp 2014. Badanie Pol 2015 raportowało najwyższe spośród wszystkich publikacji wartości użyteczności stanów zdrowia.

W niniejszej analizie ekonomicznej zdecydowano się wykorzystać dane z badania Wright 2006 w ramach analizy podstawowej. Raport ten podaje użyteczności oszacowane na większych grupach pacjentów niż w Chong 2003. Co więcej, użyteczności z tego badania były już wykorzystywane w procesie oceny leków przeciwwirusowych [122] i zastosowanie tego źródła danych także w niniejszej analizie umożliwi bardziej wiarygodne porównywanie wyników wspomnianych analiz. Badanie Pol 2015 nie zostało włączone do analizy podstawowej, ponieważ prezentuje wyniki w formie posteru, a pełna praca nie została jeszcze opublikowana. Wyniki Chong 2003 oraz Pol 2015 uwzględniono jako warianty analizy wrażliwości (Tabela 47).

Tabela 47.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stany zdrowia	Analiza podstawowa Wright 2006 (SE)	Analiza wrażliwości Chong 2003	Analiza wrażliwości Pol 2015
Włóknienie wątroby w stadium F0 – brak SVR	0,77 (0,015)	0,76	0,82
Włóknienie wątroby w stadium F1 – brak SVR	0,77 (0,015)	0,76	0,82
Włóknienie wątroby w stadium F2 – brak SVR	0,66 (0,03)	0,76	0,78
Włóknienie wątroby w stadium F3 – brak SVR	0,66 (0,03)	0,76	0,67
Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – brak SVR	0,55 (0,054)	0,74	0,67
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	0,45 (0,031)	0,66	0,51
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	0,45 (0,031)	0,65	0,51
Przeszczep wątroby (LT) – pierwszy rok	0,45 (0,031)	0,69	0,46
Przeszczep wątroby (LT) – kolejne lata	0,67 (0,066)	0,69	0,80
Włóknienie wątroby w stadium F0 – SVR	0,82 (0,043)	0,83	0,95
Włóknienie wątroby w stadium F1 – SVR	0,82 (0,043)	0,83	0,95
Włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR	0,72 (0,048)	0,83	0,85
Włóknienie wątroby w stadium F3 – SVR	0,72 (0,048)	0,83	0,85

Stany zdrowia	Analiza podstawowa Wright 2006 (SE)	Analiza wrażliwości Chong 2003	Analiza wrażliwości Pol 2015
Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR	0,60 (0,054 ^a)	0,81	0,85

a) przyjęto takie jak dla stanu „Włóknienie wątroby w stadium F4”

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty leków

Leczenie WZW-C w Polsce finansowane jest w ramach programów lekowych:

- *B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2):*
 - interferon pegylowany alfa-2a,
 - interferon pegylowany alfa-2b,
 - interferon rekombinowany alfa-2a,
 - interferon rekombinowany alfa-2b,
 - interferon naturalny,
 - rybawiryna,
 - boceprewir,
 - telaprewir,
 - symeprewir
- *B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2):*
 - dazabuwir (genotyp 1),
 - ombitaswir + parytaprewir + rytonawir (genotypy 1 i 4),
 - daklataswir (genotyp 1b),
 - sofosbuwir (genotypy 2,3,4,5,6),
 - sofosbuwir + ledipaswir (genotyp 1). [2]



W ramach niniejszej analizy poza kosztami grazoprewiru/elbaswiru, uwzględniono koszty następujących substancji czynnych:

- ombitaswir/paritaprewir/ritonawir,
- dazabuwir,
- rybawiryna.

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

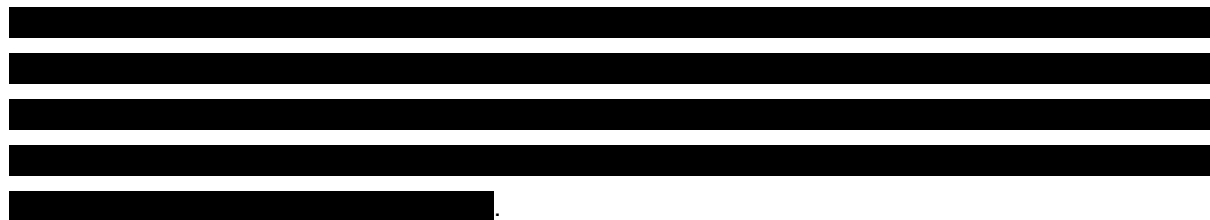
W analizie uwzględniono ceny urzędowe refundowanych leków przeciwwirusowych zgodne z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [2] (Tabela 49).

Tabela 49.
Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW-C w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za jednostkę
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powł.	1 261,98 zł	1 325,08 zł	1 324,90 zł	0,06 zł / mg
		200 mg	168 tabl. powł.	1 893,02 zł	1 987,67 zł	1 987,34 zł	0,06 zł / mg
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26 zł	1 656,12 zł	1 656,12 zł	0,06 zł / mg
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	Viekirax	12,5+75+50 mg	56 tabl.	53 729,17 zł	56 415,63 zł	56 415,63 zł	1007,42 zł / tabl.
Dasabuvirum	Exviera	250 mg	56 tabl.	4 672,10 zł	4 905,71 zł	4 905,71 zł	87,60 zł / tabl.

Rzeczywiste ceny preparatów wynikające z danych sprzedażowych raportowanych w komunikatach DGL [8] są kilkakrotnie niższe niż te wynikające z zapisów obwieszczenia MZ. Ceny hurtowe

publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne.



W analizie założono, iż rybawiryna jest dostarczana razem z innymi lekami przez producentów preparatów przeciwwirusowych (por. rozdz. A.2). Koszt rybawiryny został zatem przyjęty jako 0 zł.

W kolejnej tabeli (Tabela 50) przedstawiono koszty tygodniowej terapii pWZW-C dla leków uwzględnionych w analizie. Dawkowanie poszczególnych leków przeciwwirusowych zostało określone zgodnie z programami lekowymi leczenia przewlekłego WZW-C oraz charakterystykami produktów leczniczych [5, 43, 124].

Tabela 50.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
Grazoprevirum + elbasvirum	1x 100 mg+50 mg / dzień	██████████	██████████
Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum	2 x 12,5+75+50 mg / dzień	14 103,91 zł	4 376,20 zł
Dasabuvirum	2 x 250 mg / dzień	1 226,43 zł	379,47 zł
Ribavirinum	–	uwzględnione w kosztach pozostałych leków	



W kolejnej tabeli zestawiono całkowite koszty terapii dla rozważanych schematów leczenia (Tabela 51).

Tabela 51.
Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

Schemat	Długość terapii (tygodnie)	Koszt schematu	
		██████████	██████████
GZR/EBR	12	██████████	██████████
GZR/EBR + RBV	16	██████████	██████████
OMB+PAR+RIT + DAS + RBV	12	183 964 zł	57 068 zł
	24	367 928 zł	114 136 zł
OMB + PAR + RIT + DAS	12	183 964 zł	57 068 zł
OMB + PAR + RIT+ RBV	12	169 247 zł	52 514 zł

3.9.1. Koszty monitorowania i diagnostyki

Monitorowanie stanu zdrowia pacjenta oraz wydawanie leków rozliczanie jest w ramach diagnostyki w programie lekowym.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [9], ryczałt roczny monitorowania dla terapii zawierającej interferon wynosi 3 588 zł, natomiast dla terapii bezinterferonowej – 1 456 zł (Tabela 52). W analizie przyjęto iż diagnostyka i monitorowanie dla terapii GZR/EBR będzie wyceniona tak samo jak dla terapii bezinterferonowej.

Tabela 52.
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu	Ryczałt roczny
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	69	52 zł	3 588 zł
5.08.08.0000079	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)	28	52 zł	1 456 zł

Koszty diagnostyki dla odpowiedniego okresu nalicza się proporcjonalnie do pobytu pacjenta w programie. [9] Do modelu wprowadza się tygodniowy koszt monitorowania (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie

Schematy	Koszt monitorowania / tydzień terapii
Schematy zawierające interferon pegylowany alfa SOF+PR	69 zł
Schematy bezinterferonowe GZR/EBR, GZR/EBR+RBV, OMB / PAR / RIT+DAS +RBV, OMB / PAR / RIT+DAS, OMB / PAR / RIT+RBV	28 zł

3.9.2. Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- wysypka,
- anemia,
- nudności,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- depresja (por. rozdz. 3.4.2).

Wysypka

Przyjęto, że na koszt leczenia wysypki składa się koszt jednej wizyty specjalistycznej oraz koszt jednego opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [10] (Tabela 54).

Koszt opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 roku [2] (Tabela 55).

Tabela 54.
Koszt wizyty specjalistycznej

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

Tabela 55.
Koszt hydrokortyzonu

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15 mg	5909990950317	3,02 zł	3,17 zł	4,45 zł	4,45 zł	2,22 zł

Całkowity koszt leczenia wysypki z perspektywy NFZ wynosi 37,22 zł, a z perspektywy wspólnej – 39,45 zł.

Anemia

W analizie przyjęto założenie, że pacjent z anemią otrzymuje dwie jednostki koncentratu krwinek czerwonych [125–127]. Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie Zarządzenia Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [11] (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

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

a) za jednostkę

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia krwi (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja

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

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

Nudności

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

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [10] (Tabela 58).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. [2], w Polsce tetyloperazyna jest dostępna w postaci tabletek oraz w postaci czopków (Tabela 59). Charakterystyka produktu leczniczego [128, 129] nie podaje jednoznacznie czasu trwania leczenia oraz dawkowania, dlatego w analizie przyjęto średni koszt opakowania ważony danymi sprzedażowymi NFZ styczeń–sierpień 2016 [8].

Tabela 58.
Koszt wizyty specjalistycznej

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

Tabela 59.
Koszt tetyloperazyny

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Torecan, 6,5 mg, 50 tabl. powł.	5909990242511	18,54 zł	19,47 zł	24,86 zł	24,86 zł	17,40 zł
Torecan, 6,5 mg, 6 czopków	5909990242610	9,59 zł	10,07 zł	13,58 zł	13,58 zł	9,51 zł

Całkowity koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ wynosi 49,50 zł, a z perspektywy wspólnej – 55,72 zł.

Ból głowy, depresja, zmęczenie

W przypadku pozostałych trzech zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, tj. ból głowy, depresja i zmęczenie, przyjęto koszt na poziomie 0 zł. Specyfika tych zdarzeń nie pozwala na jednoznacznie określenie sposobu leczenia, stosowanych leków, dawkowania i długości terapii, a tym samym uniemożliwia wyznaczenie wiarygodnych kosztów.

Podsumowanie

Całkowite koszty leczenia uwzględnionych w modelu działań niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ + pacjent
Wysypka	37,22 zł	39,45 zł
Anemia	620,88 zł	620,88 zł
Nudności	49,50 zł	55,72 zł
Ból głowy	0,00 zł	0,00 zł
Zmęczenie	0,00 zł	0,00 zł
Depresja	0,00 zł	0,00 zł

3.9.3. Koszty stanów zdrowia

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących stanów zdrowia:

- włóknienie wątroby w stadium F0,
- włóknienie wątroby w stadium F0 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F1,
- włóknienie wątroby w stadium F1 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F2,
- włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F3,
- włóknienie wątroby w stadium F3– SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby),
- włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby) – SVR,
- niewyrównana marskość wątroby – pierwszy rok (DC),

- niewyrównana marskość wątroby – kolejne lata (PDC),
- rak wątrobowokomórkowy – pierwszy rok (HCC),
- rak wątrobowokomórkowy – kolejne lata (PHCC),
- przeszczep wątroby – pierwszy rok (LT),
- przeszczep wątroby – kolejne lata (PLT).

W celu odnalezienia danych kosztowych dokonano przeszukania baz informacji medycznych PubMed [14], GBL [15] oraz strony AOTMiT [16]. Szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3). Odnaleziono 3 badania wyznaczające koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW-C w Polsce:

- **Kaczor 2012** [130–132]

Badanie to przedstawia wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, uzyskane na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW-C, które zostało przeprowadzone wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Dane w Kaczor 2012 wyrażone zostały w cenach za 2011 rok. W badaniu przyjęto, że stany F0-F2 reprezentują łagodny stopień włóknienia wątroby, natomiast F3 – umiarkowany.

- **Orlewska 2003** [133]

Analiza kosztów-użyteczności, która porównuje PegIFN α 2a+RBV z IFN α 2b+RBV. W publikacji tej koszty powikłań przewlekłego WZW-C zostały określone na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie. Dodatkowo przeprowadzono retrospektywną analizę danych dla 140 chorych z dwóch ośrodków. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji.

- **Simon 2006** [134]

W publikacji tej opisane są wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dla grupy 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. W przedstawionej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono również leki nierefundowane. Średni wiek badanych wynosił 44 lata, 32% spośród nich zakażonych było genotypem 2 lub 3. Łagodne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C stwierdzono u 15% pacjentów, natomiast umiarkowane u 78%. U 7% chorych zdiagnozowano marskość wątroby. Publikacja nie zawiera informacji które stany włóknienia uznawane są za łagodne i umiarkowane, dlatego w analizie przyjęto podział taki jak w badaniu Wright 2006 [98] uwzględnionym dla użyteczności, tj. łagodne włóknienie: F0-F1, umiarkowane włóknienie: F2-F3

Koszty raportowane w powyższych publikacjach zostały zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do grudnia 2015 roku [135]. Koszty stanów zdrowia raportowane w odnalezionych publikacjach zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań [zł]

Stan zdrowia	Simon 2006	Orlewska 2003	Kaczor 2012		
			NFZ	NFZ + pacjent	
WZW-C	Łagodnie: 869 zł Umiarkowane: 1 189 zł	5 533 zł	Łagodnie (bez SVR): 1 823 zł	Łagodnie (bez SVR): 2 558 zł	
			Łagodnie (z SVR): 378 zł	Łagodnie (z SVR): 453 zł	
			Umiarkowane (bez SVR): 2 409 zł	Umiarkowane (bez SVR): 3 322 zł	
			Umiarkowane (z SVR): 492 zł	Umiarkowane (z SVR): 858 zł	
Marskość wątroby	16 250 zł	2 557 zł	Brak SVR: 3 464 zł	Brak SVR: 5 358 zł	
			SVR: 1 751 zł	SVR: 2 164 zł	
DC	Wodobrzusze	Reagujące	11 484 zł		
		Oporne	23 468 zł		
	Encefalopatia	1. rok	29 570 zł		
		Kolejne lata	33 761 zł		
	Krwawienie z żyłaków przełyku	1. rok	79 978 zł		
		Kolejne lata	23 572 zł		
	Średnia	1. rok	36 124 zł		
		Kolejne lata	23 071 zł		
			50 909 zł	11 556 zł	15 940 zł
	HCC	20 752 zł	52 648 zł	40 223 zł	41 756 zł
LT	Pierwszy rok: 235 772 zł Kolejne lata: 39 967 zł	Pierwszy rok: 267 515 zł	Przeszczep: 219 295 zł	Przeszczep: 219 295 zł	
		Kolejne lata: 44 763 zł	Pierwszy rok: 30 411 zł	Pierwszy rok: 32 852 zł	
			Kolejne lata: 20 334 zł	Kolejne lata: 21 424 zł	

Koszty zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do cen z roku 2015.

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

Koszty stanu marskość wątroby w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone względem stanów F1–F3 oraz HCC. Koszty prezentowane w pracy Kaczor 2012 są bardziej zbliżone do tych raportowanych w Orlewska 2003. Przyjęcie kosztów przedstawionych w Kaczor 2012 wydaje się być uzasadnione – koszty dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia są wyższe. Wartości raportowane w tej publikacji są również najnowszymi danymi odnalezionymi w ramach poszukiwań

analiz kosztów, w szczególności uwzględniają dość aktualne zasady rozliczania świadczeń zdrowotnych, m.in. system JGP wprowadzony w 2008 roku.

Zgodnie z powyższym, w niniejszej analizie wykorzystano dane z badania Kaczor 2012 jako najbardziej aktualne i wiarygodne w kontekście rozważanego problemu (Tabela 62). Dane z badania Orlewska 2003 i Simon 2006 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 62.
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	NFZ	NFZ + pacjent
Zwłóknienie wątroby w stadium F0	SVR	378 zł
	Brak SVR	1 823 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F1	SVR	378 zł
	Brak SVR	1 823 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F2	SVR	378 zł
	Brak SVR	1 823 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F3	SVR	492 zł
	Brak SVR	2 409 zł
Wyrównana marskość wątroby (F4)	SVR	1 751 zł
	Brak SVR	3 464 zł
Niewyrównana marskość wątroby – pierwszy rok	11 556 zł	15 940 zł
Niewyrównana marskość wątroby – kolejne lata	11 556 zł	15 940 zł
Rak wątrobowokomórkowy – pierwszy rok	40 223 zł	41 756 zł
Rak wątrobowokomórkowy – kolejne lata	40 223 zł	41 756 zł
Przeszczep wątroby – pierwszy rok	249 706 zł	252 147 zł
Przeszczep wątroby – kolejne lata	20 334 zł	21 424 zł

4. WYNIKI

4.1. GT1a bez marskości wątroby

4.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,02 dla GZR/EBR, 12,11 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi -0,09 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki oceny klinicznej – GT1a bez CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	12,02 [5,75; 16,56]	12,11 [5,77; 16,79]
Różnica względem GZR/EBR	–	-0,09 [-0,36; 0,07]

4.1.2. Wyniki ekonomiczne

4.1.2.1. Perspektywa NFZ

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

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

4.2. GT1a z wyrównaną marskością wątroby

4.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,55 dla GZR/EBR, 8,49 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi 0,07 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+DAS+RBV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Wyniki oceny klinicznej – GT1a z CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	8,55 [4,26; 11,71]	8,49 [4,20; 11,51]
Różnica względem GZR/EBR	–	0,07 [-0,43; 0,50]

4.2.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.2.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.3. GT1b bez marskości wątroby

4.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,13 dla GZR/EBR, 12,22 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi -0,09 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+DAS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Wyniki oceny klinicznej – GT1b bez CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+DAS Średnia [CI95%]
	QALY	
Wartości bezwzględne	12,13 [5,78; 16,77]	12,22 [5,83; 16,94]
Różnica względem GZR/EBR	–	-0,09 [-0,24; -0,01]

4.3.2. Wyniki ekonomiczne

4.3.2.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

4.4. GT1b z wyrównaną marskością wątroby

4.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,81 dla GZR/EBR, 8,63 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi 0,18 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+DAS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Wyniki oceny klinicznej – GT1b z CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+DAS Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	8,81 [4,34; 11,96]	8,63 [4,18; 11,88]
Różnica względem GZR/EBR	–	0,18 [-0,79; 1,61]

4.4.2. Wyniki ekonomiczne

4.4.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted content]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Table]

4.4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted Text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

4.5. GT4 bez marskości wątroby

4.5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,87 dla GZR/EBR, 12,26 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,39 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+RBV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 83).

Tabela 83.
Wyniki oceny klinicznej – GT4 bez CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+RBV Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	11,87 [5,71; 16,22]	12,26 [5,83; 16,88]
Różnica względem GZR/EBR	-	-0,39 [-1,47; 0,50]

[Redacted text block]

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

4.5.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.6. GT4 z wyrównaną marskością wątroby

4.6.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 7,95 dla GZR/EBR, 8,64 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,69 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania GZR/EBR oraz OMB/PAR/RIT+RBV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 88).

Tabela 88.
Wyniki oceny klinicznej – GT4 z CC

Lek	GZR/EBR Średnia [CI95%]	OMB/PAR/RIT+RBV Średnia [CI95%]
QALY		
Wartości bezwzględne	7,95 [4,08; 11,13]	8,64 [4,29; 11,80]
Różnica względem GZR/EBR	–	-0,69 [-2,33; 0,10]

4.6.2. Wyniki ekonomiczne

4.6.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted content]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy
- rozkładu włóknienia,
- wieku,
- kosztów stanów zdrowia,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- progresji po uzyskaniu SVR,
- regresji włóknienia u pacjentów z SVR F4,
- reinfekcji u pacjentów z SVR,
- użyteczności stanów zdrowia,
- danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa interwencji dla genotypów 1a i 4.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 95). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 95.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Horyzont czasowy (dożywotni)	20 lat	Zbadanie wpływu założeń dotyczących długości horyzontu czasowego na wyniki analizy
3a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych
3b		Na podstawie Orlewska 2003	
4	Prawdopodobieństwo DC u pacjentów z SVR i marskością wątroby (F4-SVR → DC: 0,015)	F4-SVR → DC: 0,000	Przyjęcie założenia o braku możliwości progresji

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5	Prawdopodobieństwo HCC u pacjentów z SVR i marskością wątroby (F4-SVR → HCC: 0,012)	F4-SVR → HCC: 0,000	Przyjęcie założenia o braku możliwości progresji
6	Prawdopodobieństwo regresji choroby u pacjentów z F4-SVR (F4 SVR → F3 SVR: 0,047)	F4 SVR → F3 SVR: 0,000	Przyjęcie założenia o braku możliwości regresji
7a	Prawdopodobieństwo reinfekcji u pacjentów z SVR (F4 SVR → F4: 0,010, SVR → F0: 0,010)	F4 SVR → F4: 0,000 SVR → F0: 0,000	Przyjęcie założenia o braku możliwości regresji
7b		F4 SVR → F4: 0,020 SVR → F0: 0,020	Wariant maksymalny
8	Śmiertelność pacjentów z HCC (0,421 – na podstawie El-Serag 2011)	0,258 (na podstawie Weinmann 2014)	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
9	Śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby (Pierwszy rok: 0,18 Kolejne lata: 0,046)	Pierwszy rok: 0,16 Kolejne lata: 0,069	Alternatywne dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby
10	Struktura zwłóknienia wątroby (na podstawie Flisiak 2016)	Na podstawie badań Juszczyk 20014, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008, Kaczor 2012, Kozielewicz 2015	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
11	Wiek pacjentów (52,4 lata – na podstawie Flisiak 2016)	na pozostałych odnalezionych badań: 43 lata	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
12a	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
12b		Na podstawie Pol 2015	
13	Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji dla genotypów 1a i 4 (GZR/EBR przez 12 tygodni)	Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji GZR/EBR+RBV przez 16 tygodni	Alternatywny schemat leczenia GZR/EBR

Wyniki analizy wrażliwości

5.2. GT1a bez marskości wątroby

5.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

5.3. GT1a z wyrównaną marskością wątroby

5.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. GT1b bez marskości wątroby

5.4.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3				
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5
Podkategoria 1.1											
Podkategoria 1.2											
Podkategoria 1.3											
Podkategoria 2.1											
Podkategoria 2.2											
Podkategoria 2.3											
Podkategoria 3.1											
Podkategoria 3.2											
Podkategoria 3.3											
Podkategoria 3.4											
Podkategoria 3.5											

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3				
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5
Podkategoria 1.1											
Podkategoria 1.2											
Podkategoria 1.3											
Podkategoria 2.1											
Podkategoria 2.2											
Podkategoria 2.3											
Podkategoria 3.1											
Podkategoria 3.2											
Podkategoria 3.3											
Podkategoria 3.4											
Podkategoria 3.5											

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

5.4.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.5. GT1b z wyrównaną marskością wątroby

5.5.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.5.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
Grupa 1	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 2	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 3	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 4	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 5	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
Grupa 1	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 2	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 3	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 4	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 5	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 6	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75

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

5.6. GT4 bez marskości wątroby

5.6.1. Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

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

5.6.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.7. GT4 z wyrównaną marskością wątroby

5.7.1. Perspektywa NFZ

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3			Kategoria 4	Kategoria 5
	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3					
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3					
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
Grupa 1	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 2	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75
Grupa 3	170	75	55	170	75	55	170	75	55	170	75

5.8. Podsumowanie

GT1a bez marskości wątroby

[Redacted content]

GT1a z wyrównaną marskością wątroby

[Redacted content]

GT1b bez marskości wątroby

[Redacted content]

GT1b z wyrównaną marskością wątroby

[Redacted content]

GT4 bez marskości wątroby

[Redacted content]

GT4 z wyrównaną marskością wątroby

[Redacted content]

6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

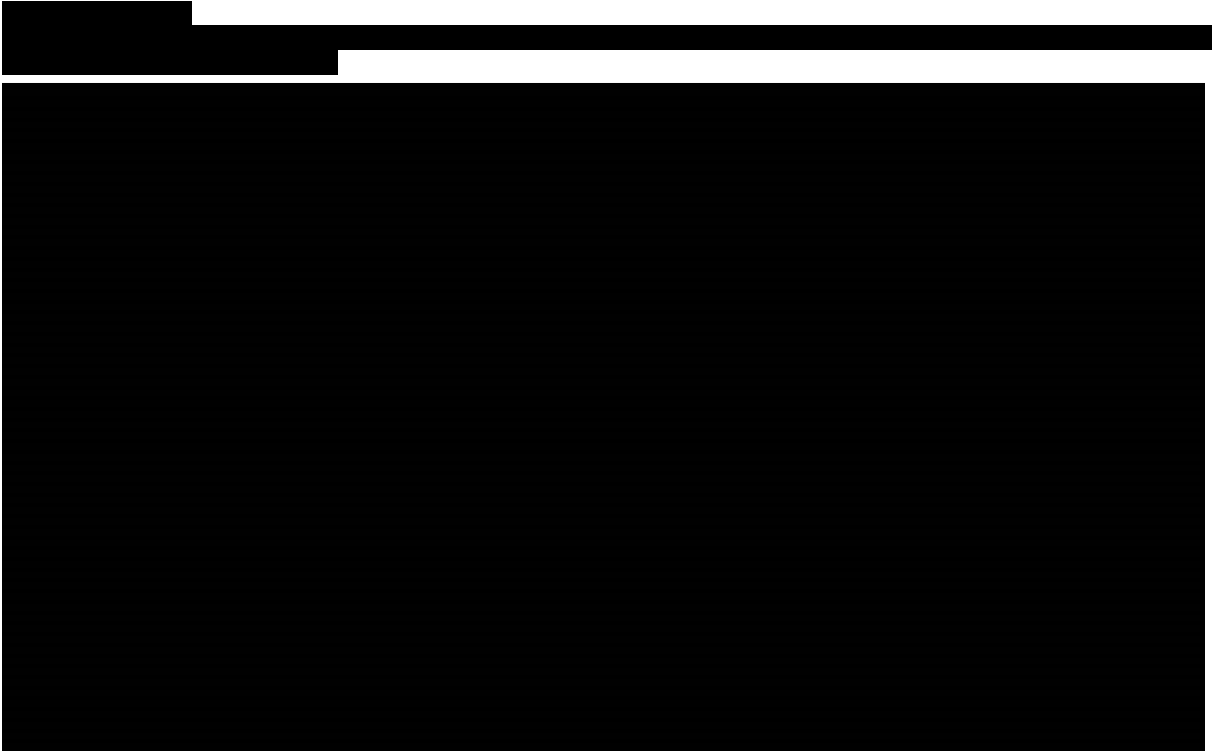
[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7. WALIDACJA

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

Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [7].

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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono pięć analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność terapii GZR/EBR w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu WZW C. Dla dwóch z nich możliwe było porównanie różnicy w SVR z zyskiem QALY (Elbasha 2015 oraz Mattingly II 2016). Do porównania włączono również analizy ekonomiczne odnalezione dla OMB/PAR/RIT oraz sofosbuwiru (por. rozdz. A.5). Dane możliwe do wykorzystania w porównaniu odnaleziono w jednej analizie dla terapii sofosbuwirem (CADTH SR0356 [136]). Odnalezione dane były przedstawione dla genotypów 1, dla którego w Polsce sofosbuwir nie jest refundowany, oraz genotypów 2 i 3, które nie są przedmiotem niniejszej analizy. Jednakże prawdopodobnie relacja pomiędzy różnicą w SVR oraz różnicą w QALY uzyskana w wyniku modelowania nie jest zależna od genotypu pacjenta, wyniki te postanowiono zatem włączyć do analizy. Dane na temat różnicy w SVR oraz różnicy w QALY zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 144).

Tabela 144.
Porównanie różnicy w SVR z różnicą w QALY w analizach ekonomicznych.

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	SVR (%)			Zysk QALY
				Interwencja	Komparator	Różnica	
CADTH SR0356	GT 1, TN, NC	SOF+PR	PR	91,3	43,6	47,7	0,86
	GT 1, TN, NC	SOF+PR	TPR	91,3	77,9	13,4	0,26
	GT 1, TN, NC	SOF+PR	BPR	91,3	69,5	21,8	0,41
	GT 1, TN, C	SOF+PR	PR	80,8	23,6	57,2	2,64
	GT 1, TN, C	SOF+PR	TPR	80,8	61,6	19,2	0,92
	GT 1, TN, C	SOF+PR	BPR	80,8	50	30,8	1,48

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	SVR (%)			Zysk QALY
				Interwencja	Komparator	Różnica	
	GT 2, TN, NC, INF ineligibile	SOF+RBV	Brak leczenia	91,8	0	91,8	1,75
	GT 2, TN, C, INF ineligibile	SOF+RBV	Brak leczenia	93,3	0	93,3	4,45
	GT 2, TE, NC, INF intolerant	SOF+RBV	Brak leczenia	100	0	100	1,91
	GT 2, TE, C, INF intolerant	SOF+RBV	Brak leczenia	100	0	100	4,77
	GT 2, TE, NC, INF non-respond	SOF+RBV	PR	87,5	25	62,5	1,2
	GT 2, TE, NC, INF non-respond	SOF+RBV	Brak leczenia	87,5	0	87,5	1,67
	GT 2, TE, C, INF non-respond	SOF+RBV	PR	0	18,9	-18,9	-1,05
	GT 2, TE, C, INF non-respond	SOF+RBV	Brak leczenia	0	0	0	-0,07
	GT 2, TE, NC, relapse or breakthrough	SOF+RBV	PR	100	25	75	1,44
	GT 2, TE, NC, relapse or breakthrough	SOF+RBV	Brak leczenia	100	0	100	1,91
	GT 2, TE, C, relapse or breakthrough	SOF+RBV	PR	75	18,9	56,1	2,58
	GT 2, TE, C, relapse or breakthrough	SOF+RBV	Brak leczenia	75	0	75	3,56
	GT 3, TN, NC, INF ineligibile	SOF+RBV	Brak leczenia	66,7	0	66,7	1,27
	GT 3, TN, C, INF ineligibile	SOF+RBV	Brak leczenia	22,2	0	22,2	1
	GT 3, TE, NC, INF intolerant	SOF+RBV	Brak leczenia	100	0	100	1,91
	GT 3, TE, C, INF intolerant	SOF+RBV	Brak leczenia	20	0	20	0,9
	GT 3, TE, NC, INF non-respond	SOF+RBV	PR	58,3	25	33,3	0,63
	GT 3, TE, NC, INF non-respond	SOF+RBV	Brak leczenia	58,3	0	58,3	1,11
	GT 3, TE, C, INF non-respond	SOF+RBV	PR	40	10,4	29,6	1,27
	GT 2, TE, C, INF non-respond	SOF+RBV	Brak leczenia	40	0	40	1,87
	GT 3, TE, NC, relapse or breakthrough	SOF+RBV	PR	64,3	26	38,3	0,75
	GT 3, TE, NC, relapse or breakthrough	SOF+RBV	Brak leczenia	64,3	0	64,3	1,22

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	SVR (%)			Zysk QALY
				Interwencja	Komparator	Różnica	
	GT 3, TE, C, relapse or breakthrough	SOF+RBV	PR	66,7	10,4	56,3	2,56
	GT 3, TE, C, relapse or breakthrough	SOF+RBV	Brak leczenia	66,7	0	66,7	3,16
Mattingly II 2016	GT 1	EBR+GZR	SMV+SOF	95	92	3	0,09
	GT 1	EBR+GZR	OMB/PAR/RIT+DAS	95	96	-1	-0,08
	GT 1	EBR+GZR	LDV+SOF	95	99	-4	-0,18
	GT 1	EBR+GZR	DCV+SOF	95	98	-3	-0,18
	GT 4	EBR+GZR	LDV+SOF	97	95	2	0,07
	GT 4	EBR+GZR	OMB/PAR/RIT+DAS	97	98	-1	-0,07
Elbasha 2015	GT 1, CKD	EBR+GZR	PR	99	60	39	1,41
	GT 1, CKD	EBR+GZR	Brak leczenia	99	0	99	2,38

GT – genotyp; TE – wcześniej leczony (Treatment Experienced); TN – wcześniej nieleczony (Treatment Naive); C – z marskością wątroby (cirrhotic); NC – bez marskości wątroby (non-cirrhotic); CKD – przewlekła choroba nerek (Chronic Kidney Disease)

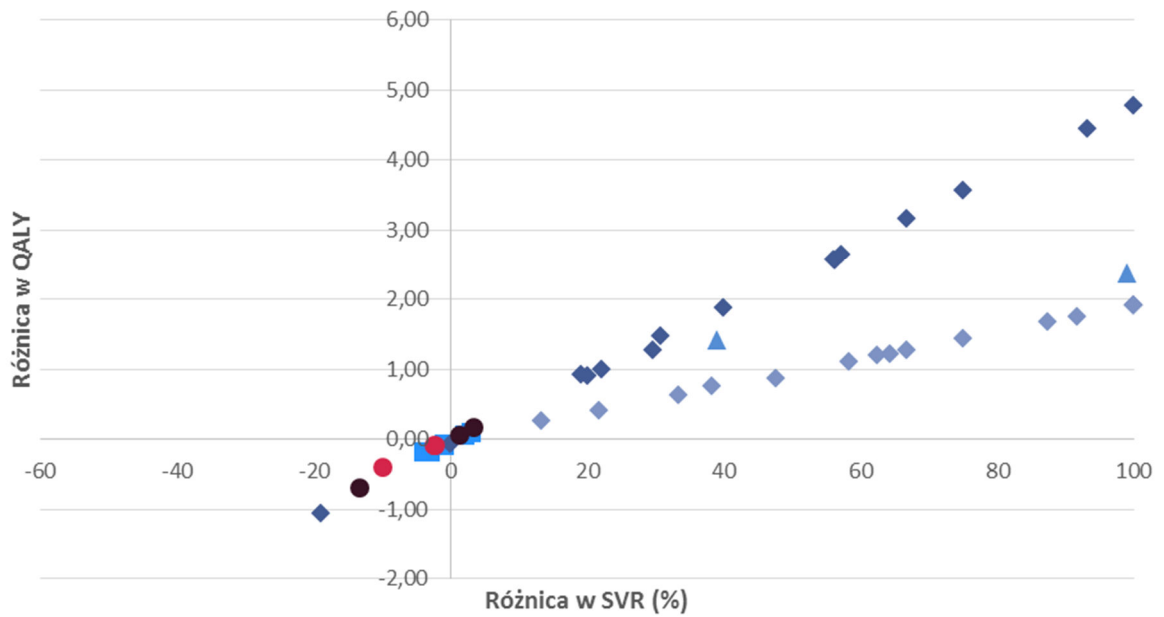
W tabeli poniżej zestawiono zależność między różnicą w SVR a różnicą w QALY między interwencją a komparatorem uzyskaną w niniejszej analizie (Tabela 145).

Tabela 145.
Wyniki uzyskane w niniejszej analizie

	Populacja	SVR			Różnicą QALY
		Interwencja	Komparator	Różnica	
Genotyp 1a	Pacjenci bez marskości wątroby	93,8%	96,0%	-2,3%	-0,09
	Pacjenci z marskością wątroby	95,0%	93,7%	1,3%	0,07
Genotyp 1b	Pacjenci bez marskości wątroby	96,6%	99,0%	-2,4%	-0,09
	Pacjenci z marskością wątroby	100,0%	96,5%	3,5%	0,18
Genotyp 4	Pacjenci bez marskości wątroby	90,0%	100,0%	-10,0%	-0,39
	Pacjenci z marskością wątroby	83,3%	96,7%	-13,3%	-0,69

Na wykresie poniżej (Wykres 49) przedstawiono zależności pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych, a także niniejszej analizy ekonomicznej. Zależność ta wydaje się być liniowa i różna w przypadku pacjentów bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby, rodzaj genotypu nie wpływa na wyniki. Struktura wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wpisuje się w zaobserwowaną zależność. Wyniki zastosowanego modelu są zatem zgodne z innymi odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

Wykres 49.
Zależność pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych



- ▲ Elbasha 2015
- ◆ CADTH SR0356 - brak marskości
- Wyniki analizy ekonomicznej - brak marskości
- Mattingly 2016
- ◆ CADTH SR0356 - marskość
- Wyniki analizy ekonomicznej - marskość

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki

GT1a bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,02 dla GZR/EBR, 12,11 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi -0,09 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted content]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

GT1a z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1a z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,55 dla GZR/EBR, 8,49 dla OMB/PAR/RIT+DAS+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS+RBV wynosi 0,07 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

GT1b bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,13 dla GZR/EBR, 12,22 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi -0,09 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

GT1b z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT1b z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,81 dla GZR/EBR, 8,63 dla OMB/PAR/RIT+DAS. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+DAS wynosi 0,18 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

GT4 bez marskości wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 bez CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 11,87 dla GZR/EBR, 12,26 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,39 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

GT4 z wyrównaną marskością wątroby

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla GT4 z CC średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 7,95 dla GZR/EBR, 8,64 dla OMB/PAR/RIT+RBV. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a OMB/PAR/RIT+RBV wynosi -0,69 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ

[Redacted content]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted content]

[Redacted text block]

Porównanie kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. OGRANICZENIA

- W niniejszej analizie obliczenia oparto na otrzymanym od Zamawiającego modelu rozwoju przewlekłego WZW-C u pacjentów bez marskości wątroby i z marskością wątroby. Ograniczenia dostosowywanego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Głównym parametrem wpływającym na wyniki analizy ekonomicznej jest odsetek pacjentów uzyskujących SVR wyznaczony zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną. Dodatkowo w analizie uwzględniono odsetek pacjentów przerywających leczenie oraz odsetki pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane wyznaczone również w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią zatem również ograniczenia niniejszej analizy.
- W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW-C, takich jak marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy. Dlatego odpowiednie prawdopodobieństwa w modelu zostały zaimplementowane na podstawie publikacji zagranicznych. Wszystkie publikacje zostały wybrane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak dostępności polskich danych na temat rozwoju powikłań wątrobowych stanowi więc ograniczenie niniejszej analizy.
- Dane dotyczące prawdopodobieństw przejść $F4\text{ SVR} \rightarrow F3\text{ SVR}$, $\text{SVR} \rightarrow F0$ oraz $F4\text{--SVR} \rightarrow F4$ były ograniczone i obciążone niepewnością. Dlatego w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tych parametrów na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pWZW-C z zakażeniem HCV o genotypach 1a, 1b oraz 4 z wyrównaną funkcją wątroby, w tym chorych z marskością wątroby.

W niniejszej analizie wykorzystano model ekonomiczny otrzymany od Zamawiającego prognozujący naturalny przebieg WZW-C i pozwalający na ocenę opłacalności terapii grazoprewirem skojarzonej z elbaswirem. Dokonano adaptacji modelu do warunków polskich. W niniejszej analizie terapia grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem została porównana z terapiami przeciwwirusowymi odpowiadającymi polskiej praktyce klinicznej. Skuteczność rozważanych terapii została określona w przeprowadzonej uprzednio analizie efektywności klinicznej. Każdy model jest tylko uproszczeniem rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Dołożono wszelkich starań w celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności wykorzystanych danych oraz jak najlepszego oddania specyfiki polskiego systemu ochrony zdrowia. Ponadto założenia i struktura dostosowywanego modelu są zbliżone do modeli wykorzystanych w innych analizach dotyczących przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono koszty bezpośrednie aktualne na 2016 rok. Koszty leków przeciwwirusowych przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 na dzień 1 listopada 2016 roku. Założono, iż rybawiryna jest dostarczana razem z innymi lekami przez producentów preparatów przeciwwirusowych w ramach zawartych instrumentów podziału ryzyka. Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa były pokrywane przez producentów interferonów. Dane raportowane przez NFZ wskazują, że podobne umowy obowiązują także obecnie, również w odniesieniu do nowoczesnych leków przeciwwirusowych.

Rzeczywiste ceny preparatów wynikające z danych sprzedażowych raportowanych w komunikatach DGL są kilkakrotnie niższe niż te wynikające z zapisów obwieszczenia MZ. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne. Dlatego w analizie [REDAKTOWANE] dla terapii grazoprewirem w skojarzeniu z elbaswirem, koszty komparatorów przyjęto na podstawie komunikatów DGL, natomiast w wariantcie [REDAKTOWANE] przyjęto ceny wykazowe

komparatorów. Podejście takie uwzględni najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane odnalezione w ramach przeszukania dotyczącego charakterystyk początkowych pacjentów z WZW-C wskazują na trend wzrostowy odsetka pacjentów z marskością wątroby w ostatnich latach. Ma to prawdopodobnie związek z brakiem dostępu do efektywnej terapii dla pacjentów z przewlekłym WZW-C w Polsce przed wprowadzeniem nowego programu lekowego uwzględniającego terapie bezinterferonowe. Niska skuteczność ówczesnych terapii oraz niedaleka perspektywa nowoczesnych terapii spowodowały, że część pacjentów odrzuciło leczenie interferonowe w oczekiwaniu na refundację terapii bezinterferonowych. Dodatkowo niski poziom odpowiedzi na wcześniejsze terapie skutkował brakiem wyleczenia oraz nawrotami w przypadku wielu pacjentów. Powyższe czynniki wpłynęły na kumulację pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Poziom taki może utrzymywać się jeszcze kilka lat. Dzięki dostępności na polskim rynku od 2015 roku bezinterferonowych terapii przeciwwirusowych o wysokiej, niemal 100-procentowej skuteczności należy się spodziewać, że odsetek ten będzie się następnie stopniowo zmniejszał. Większość pacjentów zamiast terapii interferonowej, będzie mogła od razu po rozpoznaniu zastosować nowoczesne terapie, w wyniku czego odsetek pacjentów niewyleczonych będzie niewielki. Leczenie bezinterferonowe ma tylko niewielkie skutki uboczne, podczas gdy terapie zawierające interferon powodowały ich bardzo wiele, co wpływało negatywnie na komfort pacjentów. Nowe sposoby leczenia charakteryzują się również krótszym okresem terapii.

Zgodnie z opinią Światowej Organizacji Zdrowia oraz Parlamentu Europejskiego, WZW typu C postrzegane jest jako poważny, narastający problem zdrowotny, przede wszystkim z powodu liczby chorych, ich wieku oraz powikłań związanych z chorobą. Według obu organizacji, należy pilnie podejmować działania zmierzające do zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się epidemii oraz

wprowadzenia i udostępnienia pacjentom skutecznych form leczenia. Również w Polsce zapobieganie WZW typu C zostało wpisane w ramy Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. [137, 138]

Zebrane dowody kliniczne wskazują, iż GZR/EBR podawany przez 12-tygodni stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności wśród pacjentów z WZW-C z GT1 oraz GT4, zarówno bez marskości wątroby, jaki z wyrównaną marskością wątroby. Wprowadzenie finansowania terapii grazoprewirem w skojarzeniu z elbaswirem w istotny sposób rozszerzy dostępne spektrum terapeutyczne o wysokiej skuteczności wśród pacjentów z WZW-C z genotypem 1 oraz 4.

11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. (2016) Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (31.10.2016).
3. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.1.2015).
4. ██████████ (2016) Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2016.
5. Viekirax - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
6. ██████████ (2016) Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2016.
7. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
8. Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – sierpień 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html> (20.12.2016).
9. Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1002016dgl,6529.html> (21.10.2016).
10. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-622016dsoz,6502.html> (1.7.2016).
11. Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1172016dsoz,6541.html> (21.12.2016).
12. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>.
13. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
14. PubMed. U.S. National Library of Medicine. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2016).
15. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2016).
16. Strona Główna | AOTMiT. Dostęp: <http://aotm.gov.pl/> (19.7.2016).
17. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, Bereszyńska I. (2007) Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny* (61):765–770.
18. Berak H, Kołakowska-Rządka A, Wasilewski M, Stańczak J, Horban A, Bardadin K, Walewska-Zielecka B. (2006) Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczności i bezpieczeństwo leczenia interferonem pegylowanym alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. *Zakażenia wirusowe* (2/2006):

19. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, Kowalska J, Stanczak JJ, Bardadin K, Horban A. (2007) Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology* 46 (Suppl 1):S217–S218.
20. Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, Bura A, Czajka A, Hryckiewicz K, Bereszyńska I, Mozer-Lisewska I. (2012) Results of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C: experience of Poznan centre. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 66:339–347.
21. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, Chyczewski L. (2008) Changing HCV genotypes distribution in Poland--relation to source and time of infection. *J. Clin. Virol.* 42(2):156–159.
22. Domagalski K, Pawlowska M, Tretyn A, Halota W, Tyczyno M, Kozielowicz D, Dybowska D. (2013) Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepat Mon* 13(11):.
23. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. (2013) Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylovanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy* (1):24–27.
24. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomasiewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
25. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, Michalak M, Januszkiewicz-Lewandowska D. (2016) The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *Int. J. Infect. Dis.* 43:13–16.
26. Horban A, Wasilewski M, Berak H, Stańczak J, Bardadin K, Paprocka H. (2006) Ocena skuteczności leczenia skojarzonego interferonem alfacon-1 i rybawiryną pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny* (60):563–569.
27. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, Boroń-Kaczmarska A, Gładysz A, Halota W. (2004) Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkuriusz Lekarski XVI*(94):353.
28. Juszczyk J, Baka-Ćwierz B, et al. (2005) Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny* (59):651–660.
29. Kłujso E, Parcheta P, Zarębska-Michaluk D, Ochwanowska E, Witkowska A, Rakowska A, Rudnicka L, Kryczka W. (2014) Dermatologic adverse events of protease inhibitor-based combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Dermatol Case Rep* 8(4):95–102.
30. Kolakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, Horban A. (2008) Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology* 48(4 (suppl)):878A.
31. Kozielowicz D, Dybowska D, Karwowska K, Wietlicka-Piszcz M. (2015) Renal impairment in patients with chronic hepatitis C treated with first generation protease inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 14(12):1815–1825.
32. Kozłowski P, Pogorzelska J, Łapiński TW, Kowalczyk O, Nikliński J, Flisiak R. (2012) Występowanie genotypów HCV i polimorfizmu SNP rs12979860 wśród zakażonych HCV północno-wschodniej Polski. *Przegląd Epidemiologiczny* 66:335–339.
33. Kuśnierz-Cabala B, Solnica B, Mach T, Biesiada G, Dumnicka P. (2010) [Evaluation of selected laboratory markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis type C]. *Prz. Lek.* 67(7):450–453.
34. Mach TH, Cieśla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciećko-Michalska I. (2011) Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn* 121(12):434–440.
35. Piekarska A, Wójcik K, Sidorkiewicz M, Deroń Z, Jabłonowska E, Skubała A. (2014) Ribavirin priming has no beneficial effects for chronic hepatitis C patients. *Przegl Epidemiol* 68(3):429–433.
36. Pierucka M, Stalke P, Zagożdżon P, Smiatacz T, Zaucha JM. (2016) The prevalence and co-occurrence of hematological complications at the time of diagnosis of chronic hepatitis C in Poland: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28(9):1008–1013.
37. Zarebska-Michaluk DA, Lebensztein DM, Kryczka WM, Skiba E. (2010) Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* 55(1):67–73.
38. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, Dyda T, Stańczak G, Stańczak J. (2013) Prevalence of hepatitis C virus mutants resistant to protease inhibitors among Polish HCV genotype 1-infected patients. *Przegląd Epidemiologiczny* 67:411–413.
39. Viekirax/Exviera w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z genotypem 1 lub 4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 36/2015. Dostęp:

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/AW/035_036_AW_OT_4351_8_Viekirax_Exvier_a_CUA_2015.04.29.pdf.
40. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Rolka M, Maniszewska-Weyher I, Troczynski K. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 in Poland - real-life data. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
 41. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. (2008) Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48(2):418–431.
 42. 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, i in. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przeegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
 43. Zepatier - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf.
 44. Ng V, Saab S. (2011) Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9(11):923–930.
 45. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. (2010) Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 32(3):344–355.
 46. Konerman MA, Yapali S, Lok AS. (2014) Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring--predictors and predictive models of disease progression. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 40(8):863–879.
 47. 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, i in. (1997) Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112(2):463–472.
 48. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. (1998) Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 27(5):1435–1440.
 49. Hu KQ, Tong MJ. (1999) The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 29(4):1311–1316.
 50. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P. (2009) Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 104(5):1147–1158.
 51. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, Suehiro M, Kawanaka M, Yamada G. (2009) Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24(7):1276–1283.
 52. Rincón D, Lo Iacono O, Tejedor M, Hernando A, Ripoll C, Catalina M-V, Salcedo M, Matilla A, Senosiain M, Clemente G, Molinero L-M, Albillos A, Bañares R. (2013) Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 48(4):487–495.
 53. Huang Y, de Boer WB, Adams LA, MacQuillan G, Bulsara MK, Jeffrey GP. (2015) Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Intern Med J* 45(1):48–54.
 54. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, Papiamoni N, Fragaki M, Matrella E, Tzardi M, Kouroumalis EA. (2014) Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol* 6(7):504–512.
 55. Xu F, Moorman AC, Tong X, Gordon SC, Rupp LB, Lu M, Teshale EH, Spradling PR, Boscarino JA, Trinacty CM, Schmidt MA, Holmberg SD, Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS) Investigators, Chronic Hepatitis Cohort Study CHeCS Investigators. (2016) All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. *Clin. Infect. Dis.* 62(3):289–297.
 56. Zhang DY, Goossens N, Guo J, Tsai M-C, Chou H-I, Altunkaynak C, Sangiovanni A, Iavarone M, Colombo M, Kobayashi M, Kumada H, Villanueva A, Llovet JM, Hoshida Y, Friedman SL. (2015) A hepatic stellate cell gene expression signature associated with outcomes in hepatitis C cirrhosis and hepatocellular carcinoma after curative resection. *Gut*.
 57. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, Santos J, Coll S, Morillas RM, Sola R. (2004) Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 40(5):823–830.
 58. Poltransplant - archiwum biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (12.7.2016).
 59. Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, Kostrzevska K, Razavi HA, Gower EE. (2015) Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27(1):70–76.
 60. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. (2015) Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 15:19.

61. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia L, Bombardieri G, Andriulli A. (2007) Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J. Hepatol.* 46(2):206–212.
62. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. (2008) Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 149(6):399–403.
63. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giuily N, Castelnau C, Boyer N, Asselah T, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Carvalho-Filho RJ, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. (2010) Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J. Hepatol.* 52(5):652–657.
64. Kimer N, Dahl EK, Gluud LL, Krag A. (2012) Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2(5):.
65. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y-F, Sood GK. (2010) Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(2):192–199.
66. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(3):280–288, 288.e1.
67. Manne V, Akhtar E, Saab S. (2014) Cirrhosis regression in patients with viral hepatitis B and C: a systematic review. *J. Clin. Gastroenterol.* 48(9):e76-84.
68. Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kobayashi K, Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Okumura A, Ishikawa T, Yoshioka K. (2010) Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 40(4):383–392.
69. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, Colombo M, Bedossa P. (2012) A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 56(2):532–543.
70. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, Nishiguchi S, Sata M, Yamada G, Fujiyama S, Yoshida H, Omata M. (2000) Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann. Intern. Med.* 132(7):517–524.
71. Trwanie życia w 2015 r. - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html> (6.9.2016).
72. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxí A, Colombo M, Maisonneuve P. (2016) Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.* 64(6):1217–1223.
73. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. (2004) Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 53(5):744–749.
74. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, Trinchet JC, Beaugrand M, Chevret S. (2000) Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 47(1):131–136.
75. Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, Cammà C, Giunta M, Magalotti D, Cursaro C, Calabrese C, Arienti V, Rossi C, Di Febo G, Zoli M, Craxi A, Gasbarrini G, Bernardi M. (2001) Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 48(6):843–848.
76. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Miyakawa Y, Kumada H. (2006) Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J. Med. Virol.* 78(4):459–465.
77. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M. (2005) Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann. Intern. Med.* 142(2):105–114.
78. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. (2011) Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 60(7):992–7.
79. Ollivier I, Dauvois B, Guittet L, Boutreux S, Dupont B, Launoy G, Dao T. (2010) Survival improvement in Child-Pugh C cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma diagnosed during 1990-2002. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 34(4–5):288–296.
80. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, Velten M, Buemi A, Peng J, Grosclaude P, Trétarre B. (2008) Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *J Surg Oncol* 98(7):505–509.
81. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, Grijbovski AM. (2013) Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry-based study. *Int J Circumpolar Health* 72:.

82. Sinn DH, Gwak G-Y, Cho J, Paik SW, Yoo BC. (2014) Comparison of clinical manifestations and outcomes between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: analysis of a nationwide cohort. *PLoS ONE* 9(11):e112184.
83. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, Hansen T, Pitton MB, Düber C, Otto G, Schuchmann M, Galle PR, Wörms MA. (2014) Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J. Clin. Gastroenterol.* 48(3):279–289.
84. Kontrolowali leczenie nowotworów. Co odkryli? Dostęp: http://zielonagora.wyborcza.pl/zielonagora/1,35182,16160447,Kontrolowali_leczenie_nowotworow__Co_odkryli_.html (8.7.2016).
85. Euro Health Consumer Index 2015. Dostęp: <http://www.healthpowerhouse.com/en/news/euro-health-consumer-index-2015/> (11.7.2016).
86. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FSJ, i in. (2012) Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol.* 57(3):675–688.
87. European Liver Transplant Registry - ELTR. Dostęp: <http://www.eltr.org/> (6.7.2016).
88. Thein H-H, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. (2005) Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am. J. Gastroenterol* 100(3):643–651.
89. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. (2008) Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making* 28(4):582–592.
90. Embase. Biomedical Answers. Dostęp: <http://www.embase.com/> (1.7.2016).
91. CINAHL Databases. Dostęp: <http://www.ebscohost.com/cinahl/> (1.7.2016).
92. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (21.9.2016).
93. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. (2001) Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am. J. Gastroenterol* 96(2):579–583.
94. Siebert U, Sroczyński G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB. (2003) Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 52(3):425–432.
95. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczyński G, Wong JB, Kuntz K, Kalinowski B, Schulenburg G, Bullinger M, Rossol S. (2001) Patient-based health-related quality of life in different stages of chronic hepatitis C (abstrakt). *Hepatology*.
96. Chong C. (2003) Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology* 98(3):630–638.
97. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T, Tsevat J. (2004) Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Arch. Intern. Med* 164(21):2377–2382.
98. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. (2006) Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 10(21):1–113, iii.
99. Patil R, Cotler SJ, Banaad-Omiotek G, McNutt RA, Brown MD, Cotler S, Jensen DM. (2001) Physicians' preference values for hepatitis C health states and antiviral therapy: a survey. *BMC Gastroenterol* 1:6.
100. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. (1998) Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 280(24):2088–2093.
101. Dusheiko GM, Roberts JA. (1995) Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 22(6):1863–1873.
102. Gutteling JJ, De Man RA, Van Der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JJV, Darlington A-SE. (2006) Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 23(11):1629–1635.
103. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2016).
104. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. (1997) Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med* 127(10):855–865.
105. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O, Kalaitzakis E. (2009) Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol* 44(7):878–887.
106. García-Contreras F, Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, Abud-Bastida F, Garduño-Espinosa J. (2006) Cost-effectiveness of chronic hepatitis C treatment with thymosin alpha-1. *Arch. Med. Res* 37(5):663–673.
107. Hsu PC, Kraiden M, Yoshida EM, Anderson FH, Tomlinson GA, Krahn MD. (2009) Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver Int* 29(3):449–458.

108. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, Weiss AA, Krahn MD. (2011) Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection. *J Gastroenterol Hepatol*.
109. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. (2004) Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatol. Res* 28(3):125–136.
110. Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, Gross JB Jr. (1997) Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med* 127(10):866–874.
111. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM, Capretta JC, O'Grady MJ, Weinstein MC. (2012) Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology* 55(5):1344–1355.
112. Pol S, Chevalier J, Branchoux S, Perry R, Milligan G, Gaudin A-F. (2015) Health related quality of life and utility values in chronic hepatitis C patients: a cross-sectional study in France, the UK and Germany (P0747). *Journal of Hepatology* 62:S263–S864.
113. Schwarzingler M, Cossais S, Deuffic-Burban S, Pol S, Fontaine H. (2015) EQ-5D utility index in French patients with chronic hepatitis C (CHC) infection: severe comorbidities and perceived progression of CHC infection matter more than actual liver disease stage (P0745). *Journal of Hepatology* 62:S263–S864.
114. Shiell A, Brown S, Farrell GC. (1999) Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med. J. Aust* 171(4):189–193.
115. Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. (2001) A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13(5):483–488.
116. Samp JC, Perry R, Piercy J, Wood R, Baran RW. (2014) Patient health utility, work productivity, and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*.
117. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. (1999) Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 30(5):1318–1324.
118. De Wit GA, Busschbach JJ, De Charro FT. (2000) Sensitivity and perspective in the valuation of health status: whose values count? *Health Econ* 9(2):109–126.
119. Guide to the methods of technology appraisal. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> (23.8.2016).
120. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. (2000) Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health* 21:587–611.
121. Weyler E-J, Gandjour A. (2011) Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Serv Res*.
122. NICE. Final appraisal determination: boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf> (28.3.2012).
123. Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M. (2002) Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl* 8(3):263–270.
124. Exviera - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
125. (2013) Blood transfusions. Document, Dostęp: <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Supportivetherapies/Bloodtransfusions.aspx#> (26.7.2016).
126. Materiały informacyjne RCKiK w Kielcach. Dostęp: http://www.rckik-kielce.com.pl/inf/images/rckik/poster_D.pdf.
127. Poglód R. (2011) Aspekty transfuzjologiczne leczenia niedokrwistości. *Acta Haematologica Polonica* 42(2):201–214.
128. Torecan, 6,5 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf.
129. Torecan, 6,5 mg, czopki - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_czopki.pdf.
130. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
131. Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Troczynski K, Kiwała C. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - health care professionals survey. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
132. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej nieleczonych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_naive_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf.

133. Orlewska E, Zaborowski P. (2003) 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* (4):.
134. Simon K, Gladysz A, Rotter K, Rymer W, Smolinski P, Inglot M, Wladysiuk M. (2006) Cost effectiveness of replacing recombinated interferon alpha-2b with its pegylated form in combination with ribavirin for therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med* 15(3):453–462.
135. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (23.8.2016).
136. (2014) Sofosbuvir (Sovaldi) (400 mg/tablet). Common Drug Review. Pharmacoeconomic Review Report. CADTH 2014 Dostęp: https://www.cadth.ca/media/cdr/pharmacoeconomic/SR0356_Sovaldi_PE_Report_e.pdf.
137. Parlament Europejski. Oświadczenie Pisemne w sprawie zapalenia wątroby typu B i C. 2013. Dostęp: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=WDECL&reference=P7-DCL-2013-0023&format=PDF&language=PL> (9.12.2016).
138. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf.
139. PegIntron - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
140. Pegasys - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
141. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
142. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (27.4.2012).
143. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (25.7.2016).
144. The ISPOR Outcomes Research Digest: an electronic database of research papers presented at ISPOR meetings. Dostęp: http://www.ispor.org/research_study_digest/index.asp (20.7.2016).
145. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (20.7.2016).
146. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <http://cadth.ca/> (20.7.2016).
147. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (20.7.2016).
148. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (20.7.2016).
149. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (20.7.2016).
150. (2016) CADTH Canadian Drug Expert Committee - Final Recommendation - Elbasvir/grazoprevir. Indication: Chronic Hepatitis C Genotypes 1, 3, or 4 Infection in Adults. CADTH 2016 Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf.
151. Elbasha EH, Ferrante S, Agarwal E, Greaves W, Nwankwo C. (2015) Projected Clinical And Economic Impact Of Grazoprevir (GZR, Mk-5172)/Elbasvir (EBR, Mk-8742) For Chronic Hcv Genotype 1 Infection In Chronic Kidney Disease. *Value Health* 18(7):A510.
152. Elbasha E, Ferrante S, Agarwal E, Greaves W, Nwankwo C. Projected clinical and economic impact of grazoprevir (GZR, MK-5172)/elbasvir (EBR, MK-8742) for chronic HCV genotype 1 infection in chronic kidney disease. *ISPOR 18th Annual European Congress*; listopad 2015; Milan, Italy. .
153. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance [TA330]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330/> (15.9.2016).
154. Sofosbuvir (Sovaldi — Gilead Sciences Canada Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Infection CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0464_complete_Sovaldi-May_19_16.pdf.
155. Sofosbuvir (Sovaldi®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Analiza ekonomiczna do zlecenia 64/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/AW/064_AW_OT_4351_20_Sovaldi_WZWC_CU_A_2015.06.17.pdf.

156. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 64/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_Sovaldi_WZWC_2015.06.17.pdf.
157. Sofosbuvir 400mg tablet (Sovaldi®) SMC No. (964/14). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
158. ombitasvir 12.5mg / paritaprevir 75mg / ritonavir 50mg (Viekirax®) film-coated tablet and dasabuvir 250mg (Exviera®) film-coated tablet. SMC No. (1051/15). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ombitasvir_Viekirax_plus_dasabuvir_FINAL_May_2015_for_website.pdf.
159. Ombitasvir–paritaprevir–ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C. NICE Technology appraisal guidance [TA365]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta365> (20.9.2016).
160. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 35/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/AWA/035_036_AWA_OT_4351_8_Viekirax_Exviera_2015.04.29.pdf.
161. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir (Holkira Pak — AbbVie Corporation) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Adults. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0466_complete_Holkira_Pak_May-25-16.pdf.
162. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir (Holkira Pak — AbbVie Corporation) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Adults. CDEC Final Recommendation. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0406-Holkira-Pak-June-22-2015-e.pdf>.
163. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Technivie — AbbVie Corporation) Indication: Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0444_cdr_complete_Technivie_March-23-16_e.pdf.
164. Mattingly II T, Slejko J, Mullins C. Cost-effectiveness of grazoprevir / elbasvir in patients with chronic hepatitis C virus. *ISPOR 19th Annual European Congress*; październik 2016; Vienna, Austria. .
165. Elbasha EH, Robertson MN, Nwankwo C. (2016) The cost-effectiveness of testing for NS5a resistance-associated polymorphisms at baseline in genotype 1a-infected (treatment-naïve and treatment-experienced) subjects treated with all-oral elbasvir/grazoprevir regimens in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*/a-n/a.
166. Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C | Guidance and guidelines | NICE - Technology appraisal guidance [TA413]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413/> (20.12.2016).

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Stany zdrowia uwzględnione w modelu.....	24
Tabela 2.	Zestawienie komparatorów terapii grazoprewirem skojarzonym z elbaswirem w zależności od rozważanej podgrupy pacjentów	27
Tabela 3.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich	35
Tabela 4.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie podstawowej	35
Tabela 5.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie wrażliwości.....	35
Tabela 6.	Średni wiek pacjentów zgodny z badaniem Flisiak 2016.....	36
Tabela 7.	Średni wiek pacjentów z pozostałych badań	36
Tabela 8.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW-C – Flisiak 2016	37
Tabela 9.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW-C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce	37
Tabela 10.	Długość stosowania schematów zawierających OMB/PAR/RIT – zgodnie z ChPL.....	39
Tabela 11.	Efektywność interwencji uwzględniona w analizie podstawowej	40
Tabela 12.	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych	42
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	42
Tabela 14.	Efektywność GZR/EBR+RBV uwzględniona w analizie wrażliwości	44
Tabela 15.	Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby (Thein 2008).....	45
Tabela 16.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby według badań z przeglądu Alazawi 2010	46
Tabela 17.	Roczne prawdopodobieństwa DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie odnalezionych badań	47
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby	48
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby	49
Tabela 20.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC	49
Tabela 21.	Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu	50
Tabela 22.	Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z DC i HCC	51
Tabela 23.	Ryzyko względne wystąpienia DC i HCC na podstawie przeglądu Ng 2011	51
Tabela 24.	Metaanalizy raportujące ryzyko względne wystąpienia HCC u pacjentów z SVR w stosunku do pacjentów bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej.....	52
Tabela 25.	Roczne prawdopodobieństwo progresji u pacjentów z marskością z SVR.....	53
Tabela 26.	Roczne prawdopodobieństwo reinfekcji zgodnie z analizą ekonomiczną dla preparatu Viekirax	53
Tabela 27.	Prawdopodobieństwo reinfekcji przyjęte w analizie.....	54
Tabela 28.	Prawdopodobieństwo F4→F3 u pacjentów z SVR na podstawie badań z przeglądu Manne 2014	54
Tabela 29.	Roczne prawdopodobieństwo F4 SVR → F3 SVR.....	55
Tabela 30.	Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu	55
Tabela 31.	Śmiertelność w populacji ogólnej	56
Tabela 32.	Śmiertelność z powodu CC	58
Tabela 33.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z CC przyjęte w analizie.....	58
Tabela 34.	Śmiertelność z powodu DC	59
Tabela 35.	Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV	59
Tabela 36.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC.....	61
Tabela 37.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR	61
Tabela 38.	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR.....	62

Tabela 39.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby	62
Tabela 40.	Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu	62
Tabela 41.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW-C.....	64
Tabela 42.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów.....	65
Tabela 43.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów	66
Tabela 44.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006	68
Tabela 45.	Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003	70
Tabela 46.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Pol 2015	70
Tabela 47.	Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	71
██████████	██████████	73
Tabela 49.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW-C w ramach programu lekowego.	73
Tabela 50.	Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie	74
Tabela 51.	Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia.....	74
Tabela 52.	Koszty monitorowania terapii.....	75
Tabela 53.	Koszty monitorowania uwzględnione w analizie.....	75
Tabela 54.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	76
Tabela 55.	Koszt hydrokortyzonu.....	76
Tabela 56.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	76
Tabela 57.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja.....	77
Tabela 58.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	77
Tabela 59.	Koszt tetyloperazyny	77
Tabela 60.	Koszty leczenia działań niepożądanych	78
Tabela 61.	Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW-C z odnalezionych badań [zł]	80
Tabela 62.	Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	81
Tabela 63.	Wyniki oceny klinicznej – GT1a bez CC.....	82
██████████	██████████	83
██████████	██████████	84
██████████	██████████	85
██████████	██████████	86
Tabela 68.	Wyniki oceny klinicznej – GT1a z CC.....	87
██████████	██████████	88
██████████	██████████	89
██████████	██████████	90
██████████	██████████	91
Tabela 73.	Wyniki oceny klinicznej – GT1b bez CC.....	91
██████████	██████████	92
██████████	██████████	93
██████████	██████████	94
██████████	██████████	95
Tabela 78.	Wyniki oceny klinicznej – GT1b z CC.....	96
██████████	██████████	97
██████████	██████████	98
██████████	██████████	99
██████████	██████████	100

Tabela 83. Wyniki oceny klinicznej – GT4 bez CC	100
.....	101
.....	102
.....	103
.....	104
Tabela 88. Wyniki oceny klinicznej – GT4 z CC	105
.....	106
.....	107
.....	108
.....	109
.....	110
.....	111
Tabela 95. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	113
.....	115
.....	116
.....	118
.....	119
.....	121
.....	122
.....	123
.....	125
.....	126
.....	127
.....	129
.....	130
.....	131
.....	133
.....	134
.....	135

[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	139
[REDACTED]	141
[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	151
[REDACTED]	153
[REDACTED]	155
[REDACTED]	157
[REDACTED]	159
[REDACTED]	161
[REDACTED]	163
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	169
[REDACTED]	171
[REDACTED]	173
[REDACTED]	175
[REDACTED]	177
[REDACTED]	179
[REDACTED]	181
[REDACTED]	183
[REDACTED]	185
[REDACTED]	187
[REDACTED]	189

[REDACTED]	191
[REDACTED]	193
[REDACTED]	195
[REDACTED]	197
Tabela 144. Porównanie różnicy w SVR z różnicą w QALY w analizach ekonomicznych.....	199
Tabela 145. Wyniki uzyskane w niniejszej analizie	201
Tabela 146. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	234
Tabela 147. Dane dotyczące porównania bezpośredniego GZR/EBR z SOF+PegINF+RBV	237
Tabela 148. Ceny wykazowe sofosbuwiru i interferonu pegylowanego.....	238
Tabela 149. Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej	238
Tabela 150. Koszty tygodniowej terapii sofosbuwirem i interferonem pegylowanym	239
Tabela 151. Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia.....	240
Tabela 152. Wyniki oceny klinicznej dla porównania z SOF + PR – GT4 bez marskości wątroby	240
[REDACTED]	241
[REDACTED]	242
[REDACTED]	243
[REDACTED]	244
Tabela 157. Wyniki oceny klinicznej dla porównania z SOF + PR – GT4 z wyrównaną marskością wątroby	244
[REDACTED]	245
[REDACTED]	246
[REDACTED]	247
[REDACTED]	248
Tabela 162. Strategia wyszukiwania badań w Głównej Bibliotece Lekarskiej	250
Tabela 163. Strategia wyszukiwania badań w bazie PubMed.....	250
Tabela 164. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	252
Tabela 165. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.....	252
Tabela 166. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	253
Tabela 167. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie PubMed.....	255
Tabela 168. Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed.....	256
Tabela 169. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed.....	257
Tabela 170. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed.....	257
Tabela 171. Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA.....	258
Tabela 172. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	263

Spis wykresów

[REDACTED]	[REDACTED]	151
[REDACTED]	[REDACTED]	152
[REDACTED]	[REDACTED]	153
[REDACTED]	[REDACTED]	154
[REDACTED]	[REDACTED]	155
[REDACTED]	[REDACTED]	156
[REDACTED]	[REDACTED]	157
[REDACTED]	[REDACTED]	158
[REDACTED]	[REDACTED]	159
[REDACTED]	[REDACTED]	160
[REDACTED]	[REDACTED]	161
[REDACTED]	[REDACTED]	162
[REDACTED]	[REDACTED]	163
[REDACTED]	[REDACTED]	164
[REDACTED]	[REDACTED]	165
[REDACTED]	[REDACTED]	166
[REDACTED]	[REDACTED]	167
[REDACTED]	[REDACTED]	168
[REDACTED]	[REDACTED]	169
[REDACTED]	[REDACTED]	170
[REDACTED]	[REDACTED]	171
[REDACTED]	[REDACTED]	172
[REDACTED]	[REDACTED]	173
[REDACTED]	[REDACTED]	174
[REDACTED]	[REDACTED]	175
[REDACTED]	[REDACTED]	176
[REDACTED]	[REDACTED]	177
[REDACTED]	[REDACTED]	178

	179
	180
	181
	182
	183
	184
	185
	186
	187
	188
	189
	190
	191
	192
	193
	194
	195
	196
	197
	198
Wykres 49. Zależność pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych	202
Wykres 50. Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Copegus oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL.....	249
Wykres 51. Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Rebetol oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL.....	250

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa uwzględnionego w analizie	25
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	254
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)	255
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)	256

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 146.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w grudniu 2016 roku (rozd. 3.9.1)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
analizę podstawową	Rozdz. 4
analizę wrażliwości	Rozdz. 5
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.3.2, A.5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
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;	
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;	
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>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</p> <hr/> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. 3.8, A.3.3
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 5
<p>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdz. 2.5
<p>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Wyniki analizy – rozdz. 4
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.3.2, A.3.3

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

ANEKS A.

A.1. Porównanie bezpośrednie z SOF (GT4)

W ramach przeszukania do analizy efektywności klinicznej odnaleziono jedno badanie RCT (C-EDGE H2H) bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną GZR/EBR względem terapii zawierającej sofosbuwir (SOF+PegINF+RBV). W badaniu oceniano pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 HCV. Badanie raportowało wyniki dla GT4 bez rozróżnienia na pacjentów z marskością i bez marskości wątroby.

Ponieważ porównanie GZR/EBR z SOF+PegINF+RBV stanowi jedyne porównanie bezpośrednie odnalezione w ramach analizy klinicznej, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki również dla tego porównania.

Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z badania C-EDGE H2H dla GZR/EBR (Tabela 147). Odsetek SVR przyjęto zgodnie z wynikami dla populacji pacjentów z genotypem 4. W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono dane łączne raportowane w badaniu dla genotypów 1 i 4.

Tabela 147.
Dane dotyczące porównania bezpośredniego GZR/EBR z SOF+PegINF+RBV

	GZR/EBR	SOF+PegINF+RBV
Efektywność		
Odsetek pacjentów z SVR	Brak marskości	100% (6/6)
	Marskość	60% (3/5)
Bezpieczeństwo		
Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych	0,8% (1/129)	0,8% (1/126)
Depresja	0,0% ^a	0,0% ^a
Anemia	0,8% (1/129)	12,7% (16/126)
Wysypka	0,0% ^a	0,0% ^a
Ból głowy	13,2% (17/129)	39,7% (50/126)
Zmęczenie	7,0% (9/129)	25,4% (32/126)
Nudności	6,2% (8/129)	10,3% (13/126)

a) brak danych

Koszty leków w scenariuszu [REDAKTOWANE] przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. [2] (Tabela 148).

Tabela 148.
Ceny wykazowe sofosbuwiru i interferonu pegylowanego

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za jednostkę
Peginterferon alfa-2a	Pegasys	90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml (+igła)	348,32 zł	365,74 zł	365,74 zł	4 063,78 zł / mg
		135 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		180 mcg / 0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
		270 mcg / ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	664,99 zł	698,24 zł	698,24 zł	5 172,15 zł / mg
		360 mcg / ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	810,00 zł	850,50 zł	850,50 zł	4 725,00 zł / mg
Peginterferon alfa-2b	PegIntron	0,05 mg/0,5 ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00 zł	311,85 zł	311,85 zł	6 237,00 zł / mg
		0,12 mg / 0,5 ml	1 zest.	712,80 zł	748,44 zł	748,44 zł	6 237,00 zł / mg
		0,08 mg / 0,5 ml	1 zest.	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł	6 237,00 zł / mg
		0,15 mg / 0,5 ml	1 zest.	891,00 zł	935,55 zł	935,55 zł	6 237,00 zł / mg
		0,1 mg / 0,5 ml	1 zest.	594,00 zł	623,70 zł	623,70 zł	6 237,00 zł / mg
Sofosbuvirum	Sovaldi	400 mg	28 szt.	62 640,00 zł	65 772,00 zł	65 772,00 zł	2 349,00 zł / tabl.

W wariantcie [redacted], koszty komparatora przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiąc styczeń-sierpień 2016 [8].

Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b jest zależne od masy ciała pacjenta. [139] Dane dotyczące masy ciała polskich pacjentów z WZW-C odnaleziono w 7 badaniach w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.3.1). W analizie uwzględniono średnią ważoną z wszystkich badań, która wyniosła 76 kg (Tabela 149).

Tabela 149.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW-C w populacji polskiej

Publikacja	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]
Berak 2007	237	75
Juszczik 2004	150	74
Juszczik 2005	395	76
Kołąkowska 2008	67	72
Doszyn 2013	72	74

Publikacja	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]
Bura 2012	169	77
Kaczor 2012	813	76
Średnia		76

Koszty tygodniowej terapii sofosbuwirem i interferonem pegylowanym przedstawiono poniżej (Tabela 150). Dawkowanie zostało ustalone na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [139–141].

Tabela 150.
Koszty tygodniowej terapii sofosbuwirem i interferonem pegylowanym

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
Peginterferon alfa-2a	180 µg / tydz.	850,50 zł	760,67 zł
Peginterferon alfa-2b	1,5 µg / kg m.c. / tydz. (dla 76 kg – 0,114 mg / tydz.)	711,02 zł	670,52 zł
Sofosbuvirum	1 x 400 mg/dzień	16 443,00 zł	4 215,65 zł
Ribavirinum	–	uwzględnione w kosztach pozostałych leków	

Jako koszt peginterferonu przyjęto koszt tańszego z dostępnych preparatów tego leku – PegIFNα2b, co stanowi podejście konserwatywne. Koszt rybawiryny został przyjęty jako 0 zł.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sovaldi [141] w genotypie 4 podstawowym schematem jest sofosbuwir + rybawiryna + peginterferon alfa stosowany przez 12 tygodni. Należy rozważyć ewentualne wydłużenie czasu trwania leczenia od 12 tygodni aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku tych podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie (np. zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną). W analizie uwzględniono 12-tygodniowy czas terapii SOF+PegIFN+RBV, co stanowi podejście konserwatywne ze względu na niższe koszty leczenie w porównaniu ze schematem 24-tygodniowym.

Zestawienie całkowitych kosztów terapii zastosowanych w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 151).

Tabela 151.
Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

Schemat	Długość terapii (tygodnie)	Koszt schematu	
GZR/EBR	12		
SOF + PR	12	205 848 zł	58 634 zł

A.1.1. Wyniki

A.1.1.1 Pacjenci bez marskości wątroby

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

W populacji pacjentów z genotypem 4 bez marskości wątroby średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 12,26 dla GZR/EBR oraz 10,70 dla SOF + PR. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a SOF + PR wynosi 1,56 (Tabela 152).

Tabela 152.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania z SOF + PR – GT4 bez marskości wątroby

Lek	GZR/EBR	SOF + PR
	QALY	
Wartości bezwzględne	12,26	10,70
Różnica względem EBR+GZR	–	1,56

Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

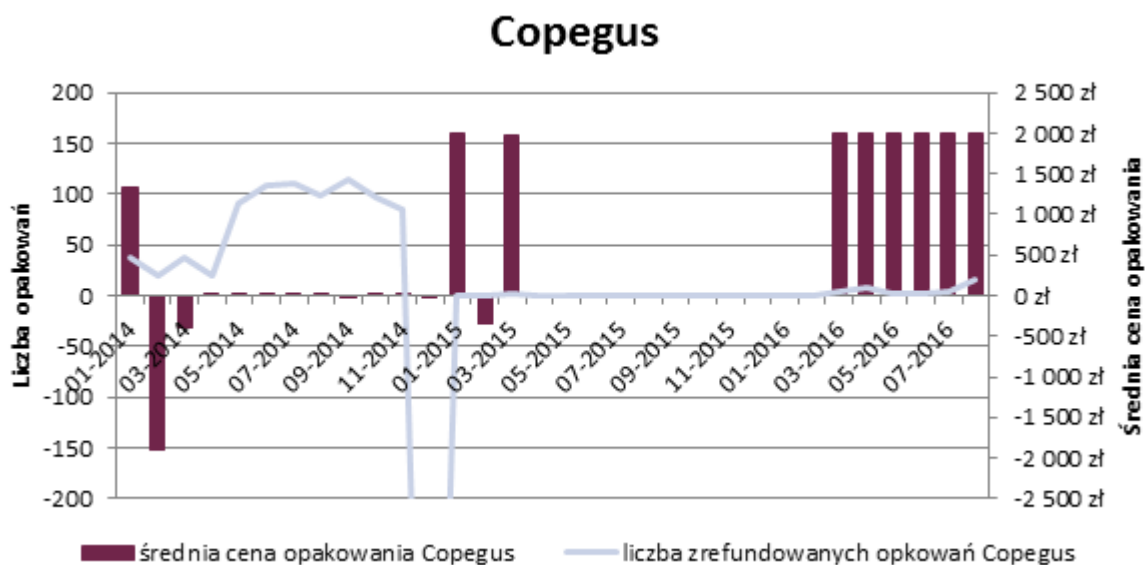
[Redacted]

W celu weryfikacji w jakim stopniu ceny urzędowe odbiegają od realnych cen preparatów rybawiryny, przeanalizowano dane o kosztach refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań rybawiryny (preparaty Rebetol, Copegus) za okres od stycznia 2014 do sierpnia 2016 roku na podstawie komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia [143].

Średnia cena opakowań rybawiryny w 2014 roku wyznaczona na podstawie kwoty refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań była zbliżona do 0 zł. Natomiast dane sprzedażowe NFZ dla 2015 roku oraz początku 2016 roku wskazują na praktycznie zerową liczbę zrefundowanych opakowań preparatów rybawiryny pomimo stosowania jej w programach lekowych (Wykres 50, Wykres 51). Sprzedaż opakowań od marca 2016 rośnie, czemu towarzyszy wartość średniej ceny opakowań zbliżona do ceny wykazowej. Powyższe dane sugerują, iż pokrywanie kosztów rybawiryny przez producentów jest nadal powszechnie stosowaną praktyką. W związku z tym w analizie przyjęto koszt rybawiryny na poziomie 0 zł. Założenie to jest również konserwatywne ze względu na ewentualne zaniżenie kosztów komparatorów.

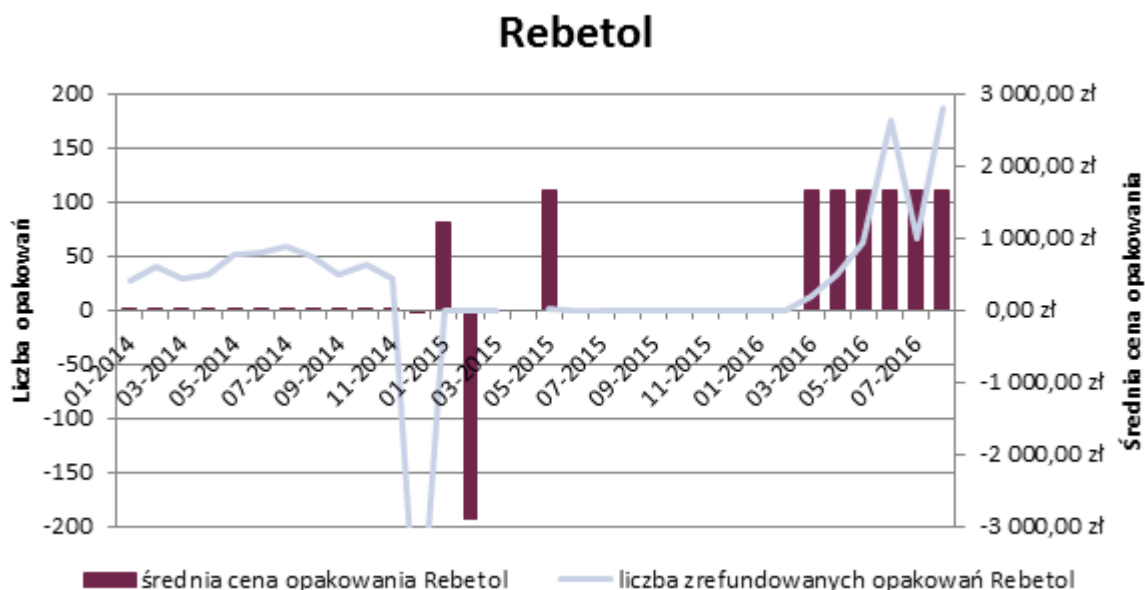
Wykres 50.

Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Copegus oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL



Wykres 51.

Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Rebetol oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL



A.3. Strategie wyszukiwania

A.3.1. Badania w języku polskim

W celu zidentyfikowania badań w języku polskim dotyczących polskiej populacji chorych na przewlekłe WZW-C, polskich danych kosztowych oraz danych specyficznych dla warunków polskich, dokonano przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej [15] oraz bazy PubMed [14]. Strategie przeszukiwania obu baz przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 162, Tabela 163).

Tabela 162.
Strategia wyszukiwania badań w Głównej Biblioteki Lekarskiej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus zapalenia wątroby C	268

Data przeszukania: 6 maja 2016

Tabela 163.
Strategia wyszukiwania badań w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	92 894
#2	Search (poland OR polish)	295 512
#3	Search (#1 AND #2)	1 155
#4	f brosis AND (stage OR score OR degree) OR genotype OR metavir	411 924
#5	Search ((#3 AND #4)	209

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#6	epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 210 412
#7	#3 AND #6	512
#8	cirrhosis OR hepatocellular OR (liver AND (transplant OR transplantation))	434 976
#9	#3 AND #8	324
#10	#1 OR #8	499 598
#11	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost OR costs	1 195 109
#12	#2 AND #10 AND #11	91
#13	#5 OR #7 OR #9 OR #12	838
#14	#5 OR #7 OR #9 OR #12 Filters: Publication date from 2000/01/01	738
Data przeszukania: 17 sierpnia 2016		

A.3.2. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed [14],
- Cochrane Library [92]
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [144],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [145],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [146],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [16],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [147],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [148],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [103],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [149].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 9 grudnia 2016. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające ocenianą interwencję. Ze względu na niewielką liczbę wyników dotyczących grazoprewiru + elbaswiru, przeszukano ponadto bazy agencji HTA (AOTMiT, NICE, PBAC, SMC i CADTH) pod kątem analiz ekonomicznych oceniających ombitaswir + parytaprewir/rytonawir, a także

dotąd dodatkowo sofosbuvir. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 164, Tabela 165, Tabela 166).

Tabela 164.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 016 599
#2	((("hepatitis C" or HCV) OR ("Hepatitis C"[MeSH] or "Hepatitis C, chronic"[MeSH] or "Hepacivirus"[MeSH]))	81 616
#3	grazoprevir OR gnr OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	123
#4	elbasvir OR ebr OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	611
#5	#3 AND #4	69
#6	Zepatier OR "Grazoprevir-E basvir" OR "Grazoprevir - Elbasvir" OR "Elbasvir- Grazoprevir" OR "Elbasvir - Grazoprevir" OR "Grazoprevir/Elbasvir" OR "Elbasvir/grazoprevir" OR Grazoprevir+Elbasvir OR "Grazoprevir + Elbasvir" OR Elbasvir+Grazoprevir OR "Elbasvir + Grazoprevir"	26
#7	#5 OR #6	69
#8	#1 AND #2 AND #7	4
Data przeszukania: 9 grudnia 2016		

Tabela 165.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	60 294
#2	((("hepatitis C" or HCV) or ("Hepatitis C" or "Hepatitis C, chronic" or "Hepacivirus"))	6 819
#3	grazoprevir OR gnr OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172	42
#4	elbasvir OR ebr OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742	43
#5	#3 AND #4	28
#6	Zepatier or "Grazoprevir-Elbasvir" or "Grazoprevir - Elbasvir" or "Elbasvir- Grazoprevir" or "Elbasvir - Grazoprevir" or "Grazoprevir/Elbasvir" or "Elbasvir/grazoprevir"	14
#7	#5 OR #6	28
#8	#1 AND #2 AND #7	0
Data przeszukania: 9 grudnia 2016		

Tabela 166.

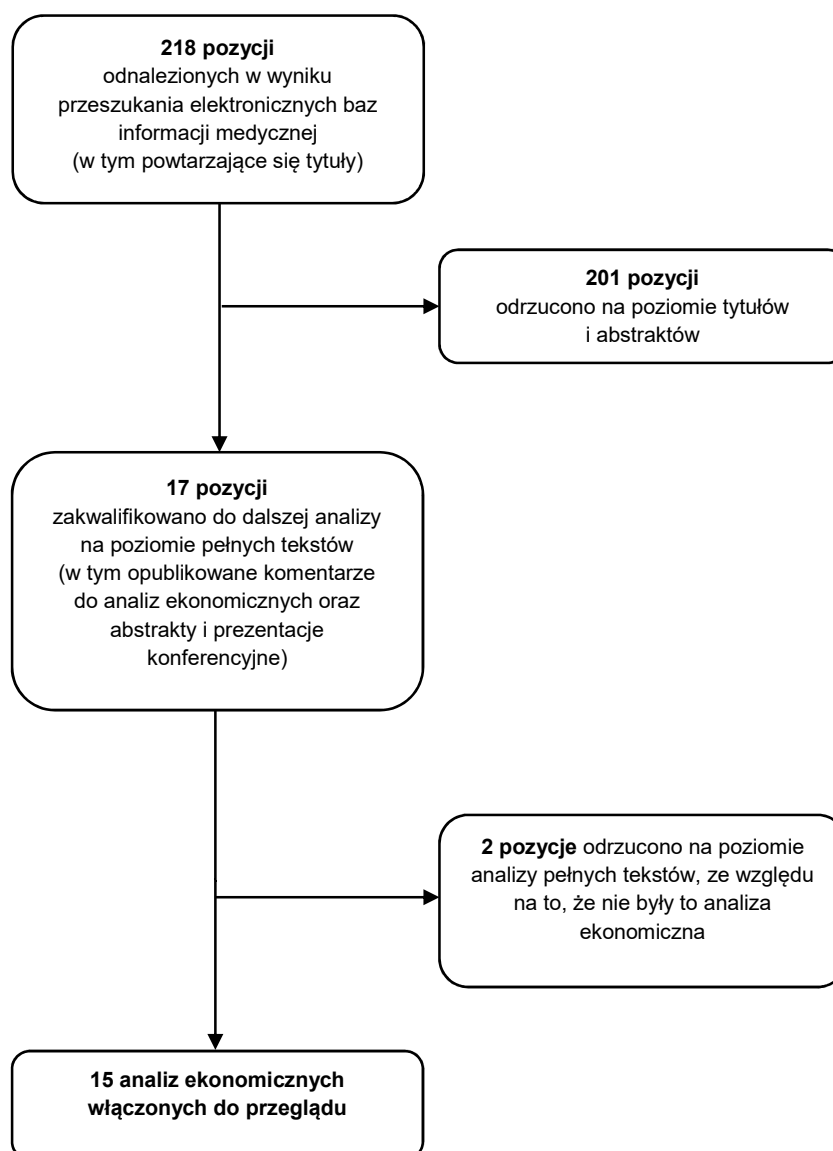
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR	PBAC	DARE ^e	CEAR	SMC	CADTH	AOTMIT ^c	NICE
1	Grazoprewir (grazoprewir)	2	0	0	0	0	8	0	4
2	Elbaswir (Elbaswir)	2	0	0	0	0	9	0	4
3	grazoprewir + elbaswir	0	0	0	0	0	8	0	4
4	Zepatier	0	0	0	0	0	4	0	1
5	Viekirax	nd	0	nd	nd	1	1	2	1
6	Ombitaswir (Ombitaswir)	nd	2	nd	nd	1	20	2	6
7	Paritaprewir (Parytaprewir)	nd	2	nd	nd	1	19	2	5
8	Sovaldi	nd	10	nd	nd	1	13	1	1
9	Sofosbuwir (Sofosbuwir)	nd	14	nd	nd	8	38	2	15
Data przeszukania		9 grudnia 2016							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarkę umożliwiającą przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w polskojęzycznej bazie AOTMIT szukano wyrażen graoprewir, elbaswir, grazoprewir + elbaswir, sofosbuwir, ombitaswir, paritaprewir; nd – nie dotyczy (nie przeprowadzono przeszukania)

Zaimplementowana strategia wyszukiwania w bazie PubMed zwróciła 4 wyniki, natomiast w Cochrane Library – 0 wyników. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 214 wyników. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 218 rekordów. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 17 analiz. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 15 analiz ekonomicznych (Rysunek 2).

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



A.3.3. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C dokonano przeszukania bazy danych PubMed [14] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [103]). Przeszukania dokonano 2 oraz 20 czerwca 2016 r.

Przeszukanie bazy PubMed ukierunkowane było na opublikowane przeglądy systematyczne dotyczące użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 167).

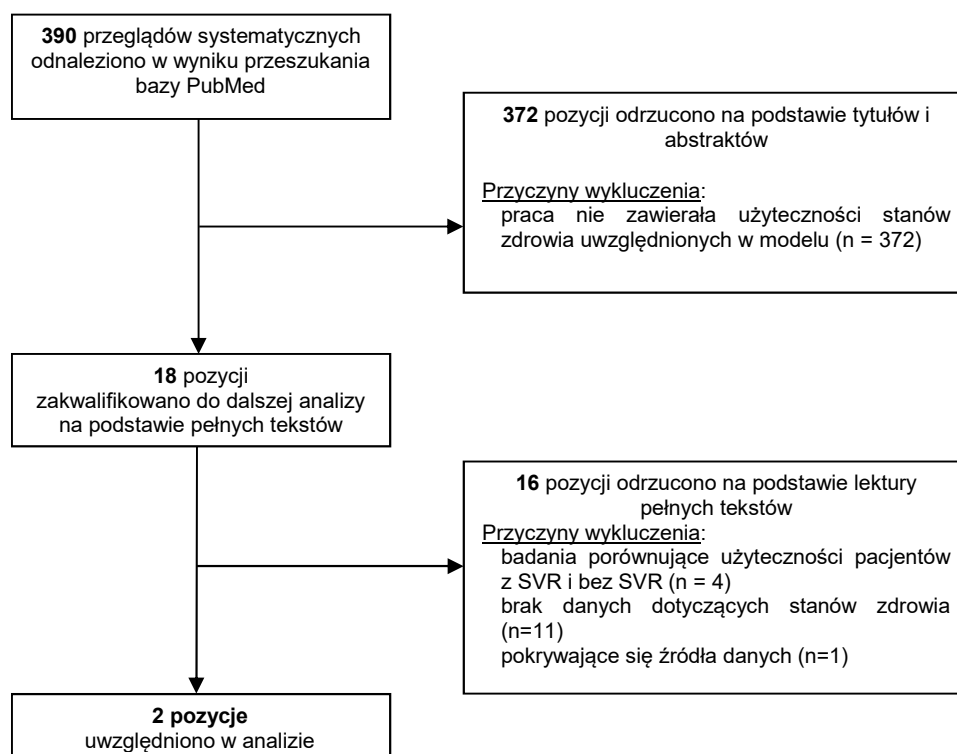
Tabela 167.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW-C w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	HCV OR (hepatitis AND C AND virus) OR (hepatitis AND C)	91 604
#2	"quality of life" OR qol OR utility OR preference* OR utilities	487 071
#3	#1 AND #2 AND review Limits: English, Polish	390

Data przeszukania: 2 czerwca 2016

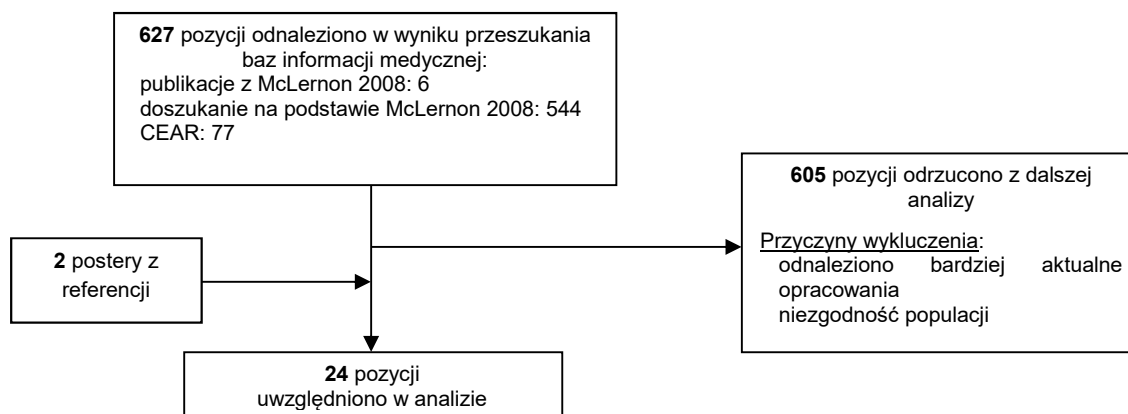
W pierwszym etapie przeszukania dokonano selekcji publikacji na podstawie uzyskanych 390 tytułów i abstraktów, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy pełnotekstowej uwzględniono 18 publikacji, spośród których ostatecznie wybrano 2 przeglądy systematyczne – Thein 2005 [88] oraz McLernon 2008 [89]. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

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



Zgodnie ze strategią wyszukiwania zastosowana w przeglądzie McLernon 2008 dokonano doszukania badań opublikowanych w 2006 roku lub później. Następnie dokonano przeszukania opracowań pierwotnych w bazie CEAR. Ostatecznie wyłoniono 24 badania pierwotne opisujące użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW-C (Rysunek 4).

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



A.3.4. Progresa choroby u pacjentów z marskością

Dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed w celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW-C wśród pacjentów z wyrównaną marskością. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 168). Przeszukanie ukierunkowane było na przeglądy systematyczne, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych. Zastosowana strategia zwróciła 240 wyników, które następnie poddano selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Ostatecznie wyłoniono 21 publikacji, które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 168.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C)	91 165
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	350 169
#3	(Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression[Title/Abstract])	3 698 928
#4	review AND systematic	212 828
#5	#15 and #16 and #17 and #18	240
Data przeszukania: 12 maja 2016		

A.3.5. Progresa choroby u pacjentów z DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC), systematycznie przeszukano bazę PubMed [14]. Wykorzystaną strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 169).

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 693 publikacji, które poddano selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. Do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 75 publikacji.

Tabela 169.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	HCV OR (Hepatitis AND C AND Virus) OR (Hepatitis AND C)	91 165
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	350 169
#3	Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression Field : Title/Abstract	3 439 583
#4	((ascites AND (pse OR encephalopathy) AND (varic* OR gastrointestinal)) OR decompens*	16 585
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	693
Data przeszukania: 12 maja 2016		

A.3.6. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 170). Wymagano, aby publikowane dane pochodziły z rejestrów pacjentów z HCC. W wyniku zaimplementowanej strategii odnaleziono 66 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 12 publikacji, które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 170.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed

Zapytanie	Strategia wyszukiwania	Liczba wyników
#1	hcc OR (hepatocellular carcinoma) AND mortality AND registry AND (hcv OR "hepatitis c")	66
Data przeszukania: 12 maja 2016		

A.4. Parametry PSA

Tabela 171.
Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
Charakterystyka początkowa populacji					
Mean age at baseline	52,4	12,2	Normalny	Średni wiek pacjentów	
Proportion of men (%)	55,5%	3,4%	Beta	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów wcześniej nieleczonych	
Distribution of METAVIR fibrosis stages at baseline	F0	2,0%	1,0%	Beta	Rozkład włóknienia wątroby
	F1	10,2%	2,1%	Beta	
	F2	14,1%	2,4%	Beta	
	F3	15,6%	2,5%	Beta	
	F4	58,0%	3,4%	Beta	
Efektywność terapii					
SVR rates (patients without cirrhosis)	EBR+GZR – GT1a	93,8%	2,5%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 1a, brak marskości
	EBR+GZR – GT1b	96,6%	1,0%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 1b, brak marskości
	EBR+GZR – GT4	90,0%	9,5%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 4, brak marskości
	PTV/r/OBV+DAS – GT1b	99,0%	0,5%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS12, genotyp 1b, brak marskości
	PTV/r/OBV+DAS+RBV – GT1a	96,0%	0,7%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12, genotyp 1a, brak marskości
	PTV/r/OBV+RBV – GT4	100,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+ RBV12, genotyp 4, brak marskości

	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
SVR rates (patients with cirrhosis)	EBR+GZR – GT1a	95,0%	3,4%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 1a, marskość
	EBR+GZR – GT1b	100,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 1b, marskość
	EBR+GZR – GT4	83,3%	10,8%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu GZR/EBR, genotyp 4, marskość
	PTV/r/OBV+DAS – GT1b	96,5%	1,0%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS12, genotyp 1b, marskość
	PTV/r/OBV+DAS+RBV – GT1a	93,7%	2,2%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV24, genotyp 1a, marskość
	PTV/r/OBV+RBV – GT4	96,7%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu OMB/PAR/RIT+ RBV24, genotyp 4, marskość
Bezpieczeństwo terapii					
Treatment discontinuation rate	EBR+GZR	0,8%	0,2%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	0,3%	0,2%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	0,9%	0,2%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OMB/PAR/RIT+ RBV
Probability of depression	EBR+GZR	2,6%	1,3%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	3,6%	0,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	4,4%	2,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
Probability of anemia	EBR+GZR	0,4%	0,2%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	0,3%	0,2%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	6,7%	0,6%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV

	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
Probability of rash	PTV/r/OBV+RBV	7,1%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła anemia w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
	EBR+GZR	2,9%	0,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	3,2%	0,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	9,1%	0,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
Probability of headache	EBR+GZR	14,2%	1,0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	24,5%	1,8%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	29,6%	1,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	28,0%	3,3%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
Probability of fatigue	EBR+GZR	15,2%	1,2%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	23,5%	1,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	31,8%	1,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	18,1%	2,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
Probability of nausea	EBR+GZR	8,9%	0,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu GZR/EBR
	PTV/r/OBV+DAS	8,4%	1,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS
	PTV/r/OBV+DAS+RBV	19,3%	0,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu OMB/PAR/RIT+DAS+RBV
	PTV/r/OBV+RBV	12,6%	2,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu OMB/PAR/RIT+RBV
Prawdopodobieństwa przejść (roczne)					
	F0 to F1	0,117	0,007	Beta	włóknienie wątroby w stadium F0 → włóknienie wątroby w stadium F1
	F1 to F2	0,085	0,005	Beta	włóknienie wątroby w stadium F1 → włóknienie wątroby w stadium F2
	F2 to F3	0,120	0,006	Beta	włóknienie wątroby w stadium F2 → włóknienie wątroby w stadium F3

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
F3 to F4	0,116	0,006	Beta	włóknienie wątroby w stadium F3 → włóknienie wątroby w stadium F4
F4 to DC	0,057	0,006	Beta	wyrównana marskość (F4) → niewyrównana marskość (DC)
F4 to HCC	0,034	0,004	Beta	wyrównana marskość (F4) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)
DC to HCC	0,068	0,018	Beta	niewyrównana marskość (DC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)
DC to LT	0,042	0,005	Beta	niewyrównana marskość (DC) → przeszczep wątroby (LT)
HCC to LT	0,009	0,003	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → przeszczep wątroby (LT)
F4 to Liver-related death	0,057	0,004	Beta	wyrównana marskość (CC) → zgon
DC (1st year) to Liver-related death	0,125	0,014	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (pierwszy rok)
DC (subsequent years) to Liver-related death	0,125	0,014	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (kolejne lata)
HCC (1st year) to Liver-related death	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (pierwszy rok)
HCC (subsequent years) to Liver-related death	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (kolejne lata)
LT to Liver-related death	0,180	0,002	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (pierwszy rok)
PLT to Liver-related death	0,046	0,001	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (kolejne lata)
F4 SVR to DC	0,015	0,001	Beta	progresja F4 SVR → DC
F4 SVR to HCC	0,012	0,001	Beta	progresja F4 SVR → HCC
F4 SVR to F3 SVR	0,047	0,022	Beta	regresja F4 SVR → F3 SVR
Użyteczności stanów zdrowia				
SVR, F0	0,82	0,043	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F0
SVR, F1	0,82	0,043	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F1
SVR, F2	0,72	0,048	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F2
SVR, F3	0,72	0,048	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F3
SVR, F4	0,60	0,054	Beta	Użyteczność stanu zdrowia SVR dla stopnia włóknienia F4

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
F0	0,77	0,015	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F0 – bez SVR”
F1	0,77	0,015	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F1 – bez SVR”
F2	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F2 – bez SVR”
F3	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F3 – bez SVR”
F4	0,55	0,054	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F4 – bez SVR”
DC (1st year)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „niewyrównana marskość wątroby” w pierwszym roku
DC (subsequent years)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „niewyrównana marskość wątroby” w kolejnych latach
HCC (1st year)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „rak wątrobowokomórkowy” w pierwszym roku
HCC (subsequent years)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „rak wątrobowokomórkowy” w kolejnych latach
LT (1st year)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w pierwszym roku
LT (subsequent years)	0,67	0,066	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w kolejnych latach

A.5. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 172.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH SR0454 [150]	Pacjenci z genotypem 1, 3, lub 4	W zależności od genotypu: EBR+GZR SOF+LDV SOF+PR SMV+PR SMV+SOF OMB/PAR/RIT+DAS OMB/PAR/RIT+DAS+RBV SOF + RBV PR Brak leczenia	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Kanada, płatnik publiczny	EBR+GZR jest efektywny kosztowo w genotypach 1 oraz 4. Stwierdzono brak opłacalności EBR+GZR w genotypie 3. Brak dokładniejszych danych.	bd
Elbasha 2015 [151, 152]	Pacjenci z genotypem 1 z przewlekłą chorobą nerek	EBR+GZR Brak leczenia PR	Model przejścia między stanami (<i>State-transition model</i>), analiza kosztów-użyteczności	dożywotni	Stany Zjednoczone	EBR+GZR vs brak leczenia: dominuje, Zyskane QALY 2,38 EBR+GZR vs PR: dominuje, Zyskane QALY 1,41	bd
Mattingly II 2016 [164]	Pacjenci z genotypami 1 i 4	EBR+GZR SMV+SOF DCV+SOF OMB/PAR/RIT+DAS LDV+SOF	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	50-letni, cykl roczny	Stany Zjednoczone	Genotyp 1: EBR+GZR vs SIM+SOF: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,09 OMB/PAR/RIT+DAS vs EBR+GZR: ICUR 346 763\$, zyskane QALY 0,08 LDV+SOF vs EBR+GZR: ICUR 207 778\$, zyskane QALY 0,18 DCV+SOF vs EBR+GZR: ICUR 499 306\$, zyskane QALY 0,18 Genotyp 4: EBR+GZR vs LDV+SOF: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,07 OMB/PAR/RIT+DAS vs EBR+GZR: ICUR 397 529\$, zyskane QALY 0,14	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Elbasha 2016 [165]	Pacjenci z genotypem 1a		Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, cykl roczny	Stany Zjednoczone	<p>Wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 812 000\$, zyskane QALY 0,0195 LDV+SOF 8 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 84 144\$, zyskane QALY 0,0806 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 391 357\$, zyskane QALY 0,0943</p> <p>Wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,0998 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 219 619\$, zyskane QALY 0,1652</p> <p>Wcześniej leczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 479 671\$, zyskane QALY 0,0334 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 609 804\$, zyskane QALY 0,0613</p> <p>Wcześniej leczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,0466 LDV+SOF+RBV 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 603 682\$, zyskane QALY 0,0698 LDV+SOF 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 1 503 124\$, zyskane QALY 0,0861</p>	
NICE TA413 [166]	Pacjenci z genotypami 1a, 1b, oraz 4	W zależności od genotypu: EBR+GZR PR BSC OMB/PAR/RIT+DAS OMB/PAR/RIT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, cykl roczny	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Genotyp 1a, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,069 LDV+SOF vs PR: ICUR 3 371, zyskane QALY 1,625	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		SMV SOF LDV+SOF DCV+SOF DCV+PR				<p>SMV vs PR: ICUR 9 388, zyskane QALY 1,077</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 7 935, zyskane QALY 1,752</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 427, zyskane QALY 1,677</p> <p>SOF vs PR: ICUR 11 762, zyskane QALY 1,469</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 21 976, zyskane QALY 1,744</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SOF vs PR: ICUR 9 338, zyskane QALY 1,104</p> <p>SMV vs PR: ICUR 15 095, zyskane QALY 0,714</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 193, zyskane QALY 1,518</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 10 765, zyskane QALY 1,518</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 28 742, zyskane QALY 1,467</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej leczeni, bez marskości wątroby:</p> <p>BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,535</p> <p>SMV vs PR: ICUR 5 112, zyskane QALY 1,398</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 6 334, zyskane QALY 1,907</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 8 159, zyskane QALY 1,773</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 8 343, zyskane QALY 1,907</p> <p>SOF vs PR: ICUR 12 403, zyskane QALY 1,393</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 19 718, zyskane QALY 1,864</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej leczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SMV vs PR: ICUR 5 681, zyskane</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>QALY 1,145 SOF vs PR: ICUR 9 616, zyskane QALY 1,066 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 257, zyskane QALY 1,669 LDV+SOF vs PR: ICUR 8 448, zyskane QALY 1,692 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 23 062, zyskane QALY 1,713</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,039 LDV+SOF vs PR: ICUR 3 039, zyskane QALY 1,678 SMV vs PR: ICUR 9 710, zyskane QALY 1,057 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 7 446, zyskane QALY 1,804 EBR+GZR vs PR: ICUR 8 585, zyskane QALY 1,766 SOF vs PR: ICUR 8 865, zyskane QALY 1,733 DCV+SOF vs PR: ICUR 21 739, zyskane QALY 1,758</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby: SOF vs PR: ICUR 5 538, zyskane QALY 1,398 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 6 217, zyskane QALY 1,618 SMV vs PR: ICUR 14 741, zyskane QALY 0,725 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 787, zyskane QALY 1,647 LDV+SOF vs PR: ICUR 9 517, zyskane QALY 1,622</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej leczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,459</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>SMV vs PR: ICUR 4 676, zyskane QALY 1,448</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 4 988, zyskane QALY 2,105</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 5 877, zyskane QALY 2,074</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 7 066, zyskane QALY 2,047</p> <p>SOF vs PR: ICUR 10 225, zyskane QALY 1,564</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 17 060, zyskane QALY 2,066</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej leczenia, z marskością wątroby:</p> <p>SMV vs PR: ICUR 4 680, zyskane QALY 1,229</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 5 122, zyskane QALY 1,708</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 6 418, zyskane QALY 1,76</p> <p>SOF vs PR: ICUR 16 253, zyskane QALY 0,786</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 7 774, zyskane QALY 1,76</p> <p>Genotyp 4, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby:</p> <p>BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,069</p> <p>SMV vs PR: ICUR 9 388, zyskane QALY 1,077</p> <p>OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 6 396, zyskane QALY 1,752</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 427, zyskane QALY 1,677</p> <p>DCV+PR vs PR: ICUR 18 217, zyskane QALY 1,735</p> <p>Genotyp 4, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SOF vs PR: ICUR 6 894, zyskane QALY 1,277</p> <p>SMV vs PR: ICUR 15 095, zyskane</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>QALY 0,714 EBR+GZR vs PR: ICUR 9 193, zyskane QALY 1,518 LDV+SOF vs PR: ICUR 10 765, zyskane QALY 1,518 DCV+PR vs PR: ICUR 19 076, zyskane QALY 1,56 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 25 138, zyskane QALY 1,541</p> <p>Genotyp 4, wcześniej leczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,535 SMV vs PR: ICUR 5 112, zyskane QALY 1,398 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 4 920, zyskane QALY 1,907 EBR+GZR vs PR: ICUR 8 159, zyskane QALY 1,733 LDV+SOF vs PR: ICUR 8 343, zyskane QALY 1,907 DCV+PR vs PR: ICUR 16 160, zyskane QALY 1,859 DCV+SOF vs PR: ICUR 19 718, zyskane QALY 1,864</p> <p>Genotyp 4, wcześniej leczeni, z marskością wątroby: SMV vs PR: ICUR 6 055, zyskane QALY 1,116 SOF vs PR: ICUR 10 911, zyskane QALY 0,997 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 962, zyskane QALY 1,6 LDV+SOF vs PR: ICUR 9 194, zyskane QALY 1,622 DCV+PR vs PR: ICUR 17 054, zyskane QALY 1,662 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 22 645, zyskane QALY 1,647</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA330 [153]	Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci wcześniej nieleczeni z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów;	W zależności od genotypu: brak leczenia SOF+PRPR BPR TPR	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni, cykl 3-miesięczny przez pierwsze 2 lata, następnie cykl roczny	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Genotyp 1: SOF+ PR vs PR: ICUR 14 930£/QALY, Zyskane QALY:1,3 SOF+PR vs BPR: dominuje SOF+PR vs TPR: rozszerzona dominacja Genotyp 1 przeciwwskazania do interferonu: SR vs brak leczenia: ICUR 49 249£/QALY, Zyskane QALY:1,3 Genotyp 4,5 lub 6: SOF+ PR vs PR: ICUR 26 797£/QALY, Zyskane QALY:0,9	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
CADTH SR0356 [136] CADTH SF0464 [154]	Pacjenci wcześniej nieleczeni genotyp 1, lub pacjenci z wcześniej nieleczeni genotyp 2, lub 3, z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu	W zależności od genotypu: SOF+PR PR BPR TPR Brak leczenia	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni, cykl 3-miesięczny przez pierwsze 2 lata, następnie cykl roczny	Kanada, płatnik publiczny	Genotyp 1 bez marskości wątroby: SOF+ PR vs PR: ICUR 31 323£/QALY, Zyskane QALY:0,86 SOF+ PR vs BPR: ICUR 15 599£/QALY, Zyskane QALY:0,41 SOF+ PR vs TPR: ICUR 5 076£/QALY, Zyskane QALY:0,26 Genotyp 1 z marskością wątroby: SOF+ PR vs PR: ICUR 1 039£/QALY, Zyskane QALY:2,64 SOF+ PR vs BPR: dominuje Zyskane QALY:1,48 SOF+ PR vs TPR: dominuje Zyskane QALY:0,92 Genotyp 1 bez marskości wątroby, obliczenia agencji: SOF+PR vs PR: ICUR 50 266 \$/QALY SOF+PR vs BPR: ICUR 14 030 \$/QALY SOF+PR vs TPR: ICUR 11 531 \$/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
AOTM 064/2016 [155, 156]	Pacjenci z HCV genotyp 2-6, ze zwłóknieniem wątroby ≥2 w skali Scheuera	W zależności od genotypu: SOF+PR PR SOF+RBV Brak leczenia	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni, cykl 3-miesięczny przez pierwsze 2 lata, następnie cykl roczny	Polska, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	Wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS Genotyp 4,5,6 uprzednio nieleczeni, u których można stosować IFN: SOF+ PR vs PR: 80 136 zł/QALY	efekty zdrowotne – 3,5%, koszt – 5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						Genotyp 4,5,6 uprzednio nieleczeni, u których nie można stosować IFN: SOF+ PR vs brak leczenia: 78 664 zł/QALY	
						Genotyp 4,5,6 uprzednio nieleczeni, po niepowodzeniu terapią IFN: SOF+ PR vs brak leczenia: 55 998 zł/QALY SOF+ PR vs PR: 54 691 zł/QALY	
						Wyniki z uwzględnieniem RSS niedostępne	
SMC 964/14 [157]	Pacjenci z HCV z genotypami 1-6	W zależności od genotypu: SOF+PR SOF+RBV BPR TPR PR Brak leczenia	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja	Genotyp 1: SOF+ PR vs PR: ICUR 15 351 £/QALY SOF+ PR vs BPR: ICUR 7 539 £/QALY SOF+ PR vs TPR: ICUR 12 167 £/QALY Genotyp 1 przeciwwskazania do interferonu: SOF+RBV vs brak leczenia: ICUR 50 973 £/QALY Genotyp 4/5/6: SOF+ PR vs PR: ICUR 27 981 £/QALY	bd
SMC 1051/15 [158]	Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni, lub pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów; Genotyp 1 lub 4	W zależności od genotypu: brak leczenia PR OMB/PAR/RIT+DAS+RBV SOF+PR BPR TPR OMB/PAR/RIT+RBV	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Szkocja, płatnik publiczny	Genotyp 1 uprzednio nieleczeni: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: ICUR 13 864 £/QALY, Zyskane QALY:1,5 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs SOF+ PR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: dominuje Genotyp 1 uprzednio leczeni: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: ICUR 10 258 £/QALY, Zyskane QALY:2,12 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs SOF+ PR: dominuje	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: dominuje</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: dominuje</p> <p>Genotyp 1 uprzednio nieleczeni, z przeciwwskazaniami do interferonu: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs brak leczenia: ICUR 9 498 £/QALY, Zyskane QALY:2,51</p> <p>Genotyp 1 uprzednio leczeni, z przeciwwskazaniami do interferonu: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs brak leczenia: ICUR 11 597 £/QALY, Zyskane QALY:2,38</p> <p>Genotyp 4, uprzednio nieleczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: ICUR 20 351 £/QALY, Zyskane QALY:0,85</p> <p>OMB/PAR/RIT+RBV vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 4, uprzednio leczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs brak leczenia: ICUR 8 977 £/QALY, Zyskane QALY:2,27</p> <p>Genotyp 4, uprzednio leczeni, z przeciwwskazaniami do interferonu: OMB/PAR/RIT+RBV vs brak leczenia: ICUR 7 614 £/QALY, Zyskane QALY:2,53</p>	
NICE TA365 [159]	Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni, z marskością wątroby, lub bez marskości wątroby	<p>W zależności od genotypu: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV, BPR, TPR, SMV+PR, SOF+PR, OMB/PAR/RIT OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OMB/PAR/RIT+DAS OMB/PAR/RIT+RBV</p>	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywotni, cykl roczny	Wielka Brytania, płatnik publiczny, perspektywa społeczna	<p>Genotyp 1a, uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs BPR: rozszerzona dominacja, OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p>	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>Genotyp 1a, uprzednio leczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 1a, uprzednio nieleczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs BPR: 15 082£/QALY, Zyskane QALY:2,22 OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: 73 561£/QALY, Zyskane QALY:0,41</p> <p>Genotyp 1a, uprzednio leczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: 26 472£/QALY, Zyskane QALY:0,96</p> <p>Genotyp 1b, uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs BPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 1b, uprzednio leczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR:</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 1b, uprzednio nieleczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs BPR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 1b, uprzednio leczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS vs TPR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS vs SMV+PR: dominuje OMB/PAR/RIT+DAS vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 4, uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT vs SMV+PR: rozszerzona dominacja OMB/PAR/RIT vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 4, uprzednio leczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT vs SMV+PR: dominuje OMB/PAR/RIT vs SOF+ PR: dominuje</p> <p>Genotyp 4, uprzednio nieleczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT vs SMV+PR: 28787£/QALY, Zyskane QALY:1,05 OMB/PAR/RIT vs SOF+ PR: 39710£/QALY, Zyskane QALY:0,6</p> <p>Genotyp 4, uprzednio leczeni, z marskością wątroby:</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						OMB/PAR/RIT vs SMV+PR: 15285£/QALY, Zyskane QALY:1,52 OMB/PAR/RIT vs SOF+ PR: 22405£/QALY, Zyskane QALY:0,95	
						Wyniki z perspektywy NFZ, bez RSS Genotyp 1a uprzednio nieleczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 157972zł/QALY, Zyskane QALY:0,47 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 135581zł/QALY, Zyskane QALY:0,35 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 162508zł/QALY, Zyskane QALY:0,83 Genotyp 1a uprzednio nieleczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 102527zł/QALY, Zyskane QALY:0,69 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 88202zł/QALY, Zyskane QALY:0,50 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 103817zł/QALY, Zyskane QALY:1,23 Genotyp 1a uprzednio nieleczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 169269zł/QALY, Zyskane QALY:1,18 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 227448zł/QALY, Zyskane QALY:0,93 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 172195zł/QALY, Zyskane QALY:1,71 Genotyp 1b uprzednio nieleczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 158646zł/QALY, Zyskane QALY:0,48 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 161494zł/QALY, Zyskane QALY:0,30 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 174318zł/QALY, Zyskane QALY:0,78 Genotyp 1b uprzednio nieleczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby:	
AOTM 035/2015 [39, 160]		W zależności od genotypu: OMB/PAR/RIT+DAS OMB/PAR/RIT+DAS+RBV OMB/PAR/RIT+RBV PR BPR TPR	Model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	dożywotni	Polska, perspektywa płatnika publicznego, perspektywa płatn ka publicznego i pacjentów		efekty zdrowotyne – 3,5%, koszt – 5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 102875zł/QALY, Zyskane QALY:0,70 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 107264zł/QALY, Zyskane QALY:0,43 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 112054zł/QALY, Zyskane QALY:1,16</p> <p>Genotyp 1b uprzednio nieleczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 46471zł/QALY, Zyskane QALY:0,70 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 102543zł/QALY, Zyskane QALY:0,43 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 110790zł/QALY, Zyskane QALY:1,15</p> <p>Genotyp 4 uprzednio nieleczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: 165367zł/QALY, Zyskane QALY:0,73</p> <p>Genotyp 4 uprzednio nieleczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: 106561zł/QALY, Zyskane QALY:1,07</p> <p>Genotyp 4 uprzednio nieleczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: 275794zł/QALY, Zyskane QALY:1,00</p> <p>Genotyp 1a uprzednio leczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 52975zł/QALY, Zyskane QALY:1,07 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 53219zł/QALY, Zyskane QALY:0,74 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 96518zł/QALY, Zyskane QALY:1,32</p> <p>Genotyp 1a uprzednio leczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 29519zł/QALY, Zyskane QALY:1,29</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 30963zł/QALY, Zyskane QALY:1,07 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 58297zł/QALY, Zyskane QALY:1,97</p>	
						<p>Genotyp 1a uprzednio leczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 143793zł/QALY, Zyskane QALY:1,17 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 182766zł/QALY, Zyskane QALY:1,13 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 144024zł/QALY, Zyskane QALY:1,99</p>	
						<p>Genotyp 1b uprzednio leczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 52095zł/QALY, Zyskane QALY:0,90 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 52183zł/QALY, Zyskane QALY:0,77 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 94856zł/QALY, Zyskane QALY:1,35</p>	
						<p>Genotyp 1b uprzednio leczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: 29647zł/QALY, Zyskane QALY:1,31 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 31084zł/QALY, Zyskane QALY:1,09 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 58037zł/QALY, Zyskane QALY:1,99</p>	
						<p>Genotyp 1b uprzednio leczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs BPR: dominuje, Zyskane QALY:1,19 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs TPR: 29901zł/QALY, Zyskane QALY:1,14 OMB/PAR/RIT+DAS+RBV vs PR: 55253zł/QALY, Zyskane QALY:2,01</p>	
						<p>Genotyp 4 uprzednio leczeni z łagodnym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR:</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						80604zł/QALY, Zyskane QALY:1,40 Genotyp 4 uprzednio leczeni z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: 47666zł/QALY, Zyskane QALY:2,10 Genotyp 4 uprzednio leczeni z wyrównaną marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: 129599zł/QALY, Zyskane QALY:2,00	
CADTH SF0466 [161]	Pacjenci z genotypem 1 HCV	OMB/PAR/RIT+DAS SOF+PR SMV+PR TPR BPR LDV+SOF SOF+RBV	Analiza kosztów użyteczności	Dożywotni	Kanada, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby, obliczenia agencji: OMB/PAR/RIT+DAS jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią w porównaniu z PR Pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby, obliczenia agencji: LDV+SOF jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią w porównaniu z PR Pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby, obliczenia agencji: OMB/PAR/RIT+DAS jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią w porównaniu z PR Pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby, obliczenia agencji: SMV+PR jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią w porównaniu z PR Zysk QALY dla terapii OMB/PAR/RIT+DAS oraz LDV+SOF był podobny dla wszystkich analizowanych przypadków	bd
CADTH SR0406 [162]	Pacjenci z genotypem 1 HCV	OMB/PAR/RIT+DAS SOF+PR SMV+PR	Analiza kosztów użyteczności	Dożywotni	Kanada, płatnik publiczny	OMB/PAR/RIT+DAS wykazuje podobny zysk w QALY jak LDV+SOF. ICUR dla OMB/PAR/RIT+DAS jest	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		TPR BPR LDV+SOF SOF+RBV				poniżej akceptowalnego progu dla komparatorów, które mogą być podawane pacjentom aktualnie przyjmującym PR.	
CADTH SR0444 [163]	Pacjenci z genotypem 4 HCV	OMB/PAR/RIT+RBV LDV+SOF SOF+PR PR Brak leczenia	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni	Kanada, płatnik publiczny	Pacjenci wcześniej leczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs LDV+SOF: dominuje Pacjenci wcześniej nieleczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: ICUR powyżej 100 000\$/QALY Obliczenia agencji, pacjenci wcześniej leczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs brak leczenia: ICUR powyżej 52 000\$/QALY Obliczenia agencji, pacjenci wcześniej nieleczeni: OMB/PAR/RIT+RBV vs PR: ICUR powyżej 112 000 \$/QALY	bd
Mattingly II 2016 [164]	Pacjenci z genotypami 1 i 4	EBR+GZR SMV+SOF DCV+SOF OMB/PAR/RIT+DAS LDV+SOF	Model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	50-letni, cykl roczny	Stany Zjednoczone	Genotyp 1: EBR+GZR vs SIM+SOF: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,09 OMB/PAR/RIT+DAS vs EBR+GZR: ICUR 346 763\$, zyskane QALY 0,08 LDV+SOF vs EBR+GZR: ICUR 207 778\$, zyskane QALY 0,18 DCV+SOF vs EBR+GZR: ICUR 499 306\$, zyskane QALY 0,18 Genotyp 4: EBR+GZR vs LDV+SOF: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,07 OMB/PAR/RIT+DAS vs EBR+GZR: ICUR 397 529\$, zyskane QALY 0,14	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Elbasha 2016 [165]	Pacjenci z genotypem 1a		Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, cykl roczny	Stany Zjednoczone	<p>Wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 812 000\$, zyskane QALY 0,0195 LDV+SOF 8 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 84 144\$, zyskane QALY 0,0806 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 391 357\$, zyskane QALY 0,0943</p> <p>Wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,0998 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 219 619\$, zyskane QALY 0,1652</p> <p>Wcześniej leczeni, bez marskości wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 479 671\$, zyskane QALY 0,0334 LDV+SOF 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 609 804\$, zyskane QALY 0,0613</p> <p>Wcześniej leczeni, z marskością wątroby: OMB/PAR/RIT+DAS 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: EBR+GZR dominuje, zyskane QALY 0,0466 LDV+SOF+RBV 12 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 603 682\$, zyskane QALY 0,0698 LDV+SOF 24 tyg vs EBR+GZR 12 tyg: ICUR 1 503 124\$, zyskane QALY 0,0861</p>	Koszty 3%
NICE TA413 [166]	Pacjenci z genotypami 1a, 1b, oraz 4	W zależności od genotypu: EBR+GZR PR BSC OMB/PAR/RIT+DAS OMB/PAR/RIT	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	dożywni, cykl roczny	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Genotyp 1a, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,069 LDV+SOF vs PR: ICUR 3 371, zyskane QALY 1,625	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
		SMV SOF LDV+SOF DCV+SOF DCV+PR				<p>SMV vs PR: ICUR 9 388, zyskane QALY 1,077</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 7 935, zyskane QALY 1,752</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 427, zyskane QALY 1,677</p> <p>SOF vs PR: ICUR 11 762, zyskane QALY 1,469</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 21 976, zyskane QALY 1,744</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SOF vs PR: ICUR 9 338, zyskane QALY 1,104</p> <p>SMV vs PR: ICUR 15 095, zyskane QALY 0,714</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 193, zyskane QALY 1,518</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 10 765, zyskane QALY 1,518</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 28 742, zyskane QALY 1,467</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej leczeni, bez marskości wątroby:</p> <p>BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,535</p> <p>SMV vs PR: ICUR 5 112, zyskane QALY 1,398</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 6 334, zyskane QALY 1,907</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 8 159, zyskane QALY 1,773</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 8 343, zyskane QALY 1,907</p> <p>SOF vs PR: ICUR 12 403, zyskane QALY 1,393</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 19 718, zyskane QALY 1,864</p> <p>Genotyp 1a, wcześniej leczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SMV vs PR: ICUR 5 681, zyskane</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>QALY 1,145 SOF vs PR: ICUR 9 616, zyskane QALY 1,066 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 257, zyskane QALY 1,669 LDV+SOF vs PR: ICUR 8 448, zyskane QALY 1,692 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 23 062, zyskane QALY 1,713</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,039 LDV+SOF vs PR: ICUR 3 039, zyskane QALY 1,678 SMV vs PR: ICUR 9 710, zyskane QALY 1,057 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 7 446, zyskane QALY 1,804 EBR+GZR vs PR: ICUR 8 585, zyskane QALY 1,766 SOF vs PR: ICUR 8 865, zyskane QALY 1,733 DCV+SOF vs PR: ICUR 21 739, zyskane QALY 1,758</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby: SOF vs PR: ICUR 5 538, zyskane QALY 1,398 OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 6 217, zyskane QALY 1,618 SMV vs PR: ICUR 14 741, zyskane QALY 0,725 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 787, zyskane QALY 1,647 LDV+SOF vs PR: ICUR 9 517, zyskane QALY 1,622</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej leczeni, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,459</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>SMV vs PR: ICUR 4 676, zyskane QALY 1,448</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 4 988, zyskane QALY 2,105</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 5 877, zyskane QALY 2,074</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 7 066, zyskane QALY 2,047</p> <p>SOF vs PR: ICUR 10 225, zyskane QALY 1,564</p> <p>DCV+SOF vs PR: ICUR 17 060, zyskane QALY 2,066</p> <p>Genotyp 1b, wcześniej leczenia, z marskością wątroby:</p> <p>SMV vs PR: ICUR 4 680, zyskane QALY 1,229</p> <p>OMB/PAR/RIT+DAS vs PR: ICUR 5 122, zyskane QALY 1,708</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 6 418, zyskane QALY 1,76</p> <p>SOF vs PR: ICUR 16 253, zyskane QALY 0,786</p> <p>LDV+SOF vs PR: ICUR 7 774, zyskane QALY 1,76</p> <p>Genotyp 4, wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby:</p> <p>BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 2,069</p> <p>SMV vs PR: ICUR 9 388, zyskane QALY 1,077</p> <p>OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 6 396, zyskane QALY 1,752</p> <p>EBR+GZR vs PR: ICUR 9 427, zyskane QALY 1,677</p> <p>DCV+PR vs PR: ICUR 18 217, zyskane QALY 1,735</p> <p>Genotyp 4, wcześniej nieleczeni, z marskością wątroby:</p> <p>SOF vs PR: ICUR 6 894, zyskane QALY 1,277</p> <p>SMV vs PR: ICUR 15 095, zyskane</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<p>QALY 0,714 EBR+GZR vs PR: ICUR 9 193, zyskane QALY 1,518 LDV+SOF vs PR: ICUR 10 765, zyskane QALY 1,518 DCV+PR vs PR: ICUR 19 076, zyskane QALY 1,56 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 25 138, zyskane QALY 1,541</p> <p>Genotyp 4, wcześniej leczenia, bez marskości wątroby: BSC vs PR: PR dominuje, zyskane QALY 1,535 SMV vs PR: ICUR 5 112, zyskane QALY 1,398 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 4 920, zyskane QALY 1,907 EBR+GZR vs PR: ICUR 8 159, zyskane QALY 1,733 LDV+SOF vs PR: ICUR 8 343, zyskane QALY 1,907 DCV+PR vs PR: ICUR 16 160, zyskane QALY 1,859 DCV+SOF vs PR: ICUR 19 718, zyskane QALY 1,864</p> <p>Genotyp 4, wcześniej leczenia, z marskością wątroby: SMV vs PR: ICUR 6 055, zyskane QALY 1,116 SOF vs PR: ICUR 10 911, zyskane QALY 0,997 EBR+GZR vs PR: ICUR 7 962, zyskane QALY 1,6 LDV+SOF vs PR: ICUR 9 194, zyskane QALY 1,622 DCV+PR vs PR: ICUR 17 054, zyskane QALY 1,662 OMB/PAR/RIT vs PR: ICUR 22 645, zyskane QALY 1,647</p>	