

ANALIZA EKONOMICZNA

**DAKLATASWIR (DAKLINZA®) W SKOJARZENIU
Z SOFOSBUWIREM W TERAPII BEZINTERFERONOWEJ
DOROSŁYCH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM WIRUSOWYM
ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C WYWOŁANYM HCV
O GENOTYPIE 3 BEZ OBECNOŚCI MARSKOŚCI WĄTROBY**

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: styczeń 2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, formułowanie dokumentu analizy

[REDACTED] dostosowanie modelu, metodyka analizy, analiza danych, formułowanie dokumentu analizy

[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy

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

Kontrola obliczeń (w ramach dostosowania): [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	15
1.3.1. Daklataswir	16
1.3.2. Sofosbuwir	16
1.4. Komparatory	17
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Porównywane interwencje	23
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy	24
2.7. Efekty zdrowotne	24
2.8. Koszty	26
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	27
2.10. Dyskontowanie	27
2.11. Korekta połowy cyklu	27
2.12. Próg opłacalności	27
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji	30
3.1.1. Włóknienie wątroby	30
3.1.2. Wiek	33
3.1.3. Odsetek mężczyzn	34
3.1.4. Masa ciała	35
3.2. Efektywność interwencji	36
3.2.1. Efektywność rzeczywista	36
3.2.2. Efektywność kliniczna	37

3.3. Zdarzenia niepożądane.....	38
3.3.1. Dane rzeczywiste	39
3.3.2. Dane kliniczne.....	41
3.4. Przerwanie terapii.....	41
3.4.1. Dane rzeczywiste	42
3.4.2. Dane kliniczne.....	42
3.5. Progresja choroby	43
3.5.1. Włóknienie wątroby	44
3.5.2. Niewyrównana marskość wątroby.....	45
3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy	48
3.5.4. Przeszczep wątroby	49
3.5.5. Podsumowanie	51
3.6. Śmiertelność	51
3.6.1. Śmiertelność ogólna.....	51
3.6.2. Niewyrównana marskość wątroby.....	53
3.6.3. Rak wątrobowokomórkowy	54
3.6.4. Przeszczep wątroby	55
3.6.5. Podsumowanie	56
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	57
3.8. Koszty.....	65
3.8.1. Koszty leków	65
3.8.2. Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	69
3.8.3. Koszty stanów zdrowia.....	71
3.8.4. Koszty monitorowania i diagnostyki	74
4. WYNIKI	76
4.1. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej.....	76
4.1.1. Wyniki kliniczne.....	76
4.1.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	77
4.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	79
4.1. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej	81
4.1.1. Wyniki kliniczne.....	81
4.1.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS.....	82
4.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS.....	83
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	86
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	86
5.2. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej.....	88

5.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	88
5.2.2.	Wyniki bez RSS	95
5.2.3.	Podsumowanie	103
5.3.	Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej	104
5.3.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	104
5.3.2.	Wyniki bez RSS	111
5.3.1.	Podsumowanie	118
6.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	119
6.1.	Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej.....	119
6.1.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	119
6.1.2.	Wyniki bez RSS	125
6.2.	Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej	131
6.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	131
6.2.2.	Wyniki bez RSS	137
7.	WALIDACJA.....	143
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	146
9.	OGRANICZENIA.....	150
10.	DYSKUSJA	151
11.	BIBLIOGRAFIA	154
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	162
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	167
ANEKS A.	170
A.1.	Sprzedaż rybawiryny.....	170
A.2.	Strategie wyszukiwania.....	171
A.2.1.	Badania w języku polskim.....	171
A.2.2.	Analizy ekonomiczne	172
A.2.3.	Użyteczności.....	174
A.2.4.	Śmiertelność pacjentów z HCC.....	176
A.2.5.	Progresja choroby u pacjentów z marskością	176
A.2.6.	Progresja choroby u pacjentów z DC.....	177
A.3.	Parametry PSA	178
A.4.	Odnalezione analizy ekonomiczne	182

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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	współczynniki kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DAA	Czynniki bezpośrednio działające na wirusa (<i>Direct Acting Antiviral Agents</i>)
DC	Niewyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
DCV	Daklataswir (<i>Daclatasvir</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
F0 – F4	Stopnie włóknienia wątroby
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver Transplant</i>)

LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PegIFNα	Interferon pegylowany alfa (<i>PegInterferon Alpha</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PR	terapia peginterferonem alfa i rybawiryną
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
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 produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną. W ramach analizy problemu decyzyjnego został zdefiniowany problem decyzyjny oraz ustalono komparatory. W ramach analizy klinicznej została określona skuteczność i bezpieczeństwo interwencji ocenianej oraz alternatywnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowane przez 12 tygodni (DCV+SOF12).

Komparatory dla terapii DCV+SOF12 stanowią:

- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną stosowane przez 12 tygodni (SOF+PR12)
- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa oraz rybawiryną stosowane przez 24 tygodnie (SOF+PR24),
- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną stosowane przez 24 tygodnie (SOF+RBV24).

Populacja	Interwencja	Komparator
Pacjenci z genotypem 3 bez marskości wątroby	DCV+SOF12	SOF+RBV24
		SOF+PR12
		SOF+PR24

W ramach analizy ekonomicznej rozpatrywano dwa warianty źródeł danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa terapii:

- przy uwzględnieniu danych rzeczywistych (badania obserwacyjne i rejestry pacjentów),
- przy uwzględnieniu danych klinicznych (randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne).

W ramach analizy ekonomicznej zaadaptowany został model farmakoekonomiczny przewlekłego WZW C, będący rozbudowanym skoroszytem kalkulacyjnym opracowanym z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel®. Narzędzie to jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby i towarzyszących jej powikłań w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu rocznego. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono dostosowanie modelu w zakresie kosztów: leków, monitorowania terapii, zdarzeń niepożądanych oraz stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Koszty leków

wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku, jak również na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń–wrzesień 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 zdarzeń 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 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 dożywotnim horyzoncie czasowym w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS. Roczne stopy dyskontowe zostały przyjęte na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wyniki analizy uzyskano w zakresie: odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), kosztów leczenia, oczekiwanego przeżycia (LY), oczekiwanego przeżycia skorygowanego jakością (QALY), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), a także cen progowych. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości w celu oceny niepewności uzyskanych wyników.

■ Wyniki

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 96% dla terapii DCV+SOF12, 88% dla schematu SOF+PR12, 88% dla schematu SOF+PR24 i 85% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,19 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,30 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,16 LY, 0,16 LY i 0,24 LY.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio ██████, -█████, ██████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████ z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 z perspektywy NFZ wyniósł ██████, a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów ██████. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi ██████ z perspektywy NFZ i ██████ z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 ██████ SOF+PR24 i SOF+RBV24 – ██████. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii

DCV+SOF12 wynosi ██████ dla porównania z SOF+PR24 i ██████ dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy terapią DCV+SOF12, a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio **127 tys. zł, -79 tys. zł i -74 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **126 tys. zł, -80 tys. zł i -75 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** dla porównania terapii DCV+SOF12 z SOF+PR12 wyniósł **678 tys. zł** z perspektywy NFZ oraz **673 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi **0%** z perspektywy NFZ i **0%** z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 **dominuje** nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi **100%** dla porównania z SOF+PR24 i **100%** dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Tabela 1.
Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z perspektywy NFZ

Interwencja	Komparator	SVR Int.	SVR komp.	ΔSVR	ΔQALY	ΔLY	ΔKoszty	ICUR	Cena progowa
Wyniki z uwzględnieniem RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	██████	██████	██████
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	██████	██████	██████
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	██████	██████	██████
Wyniki bez uwzględnienia RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	127 338 zł	677 991 zł	11 457,17 zł
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	-79 403 zł	DCV dominuje	73 254,72 zł
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	-74 044 zł	DCV dominuje	75 287,89 zł

Int. – interwencja; DCV – daklataswir, SOF – sofosbuwir; RBV – rybawiryna; PR –schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę, SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 97% dla terapii DCV+SOF12, 95% dla schematu SOF+PR12, 95% dla schematu SOF+PR24 i 89% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,05 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,07 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,05 LY, 0,05 LY i 0,16 LY.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów [redacted]. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 [redacted] SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi [redacted] dla porównania z SOF+PR24 i [redacted] dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy terapią DCV+SOF12, a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio **136 tys. zł, -65 tys. zł i -65 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **136 tys. zł, -65 tys. zł i -66 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)** dla porównania terapii DCV+SOF12 z SOF+PR12 wyniósł **2,5 mln. zł** z perspektywy NFZ oraz **2,5 mln zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi **0%** z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 **dominuje** nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. **Prawdopodobieństwo opłacalności** terapii DCV+SOF12 wynosi **100%** dla porównania z SOF+PR24 i **100%** dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Tabela 2.
Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z perspektywy NFZ

Interwencja	Komparator	SVR Int.	SVR komp.	ΔSVR	ΔQALY	ΔLY	ΔKoszty	ICUR	Cena progowa
Wyniki z uwzględnieniem RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	97%	95%	2%	0,05	0,05	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SOF+PR24	97%	95%	2%	0,07	0,05	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SOV+RBV24	97%	89%	7%	0,20	0,16	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki bez uwzględnienia RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	136 179 zł	2 478 445 zł	4 004,63 zł
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	-64 824 zł	DCV dominuje	63 564,22 zł
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	-64 608 zł	DCV dominuje	68 595,56 zł

Int. – interwencja; DCV – daklataswir; SOF – sofosbuiwir; RBV – rybawiryne; PR –schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryne; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

■ Wnioski końcowe

W rozważanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, terapia daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowana przez 12 tygodni jest tańsza i bardziej skuteczna w porównaniu ze schematami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, zarówno przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, jak i klinicznej. Ponadto, w przypadku zastosowania danych dotyczących efektywności rzeczywistej oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, DCV+SOF12 jest wysoce opłacalna w porównaniu z 12-tygodniowym schematem SOF+PR12.

DCV+SOF12 stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności. Ponadto jej koszt jest znacznie niższy w porównaniu ze schematami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24. Wprowadzenie finansowania terapii daklataswirem stosowanym w skojarzeniu z sofosbuwirem w istotny sposób rozszerzy dostępne spektrum terapeutyczne o wysokiej skuteczności wśród pacjentów z genotypem 3 bez marskości wątroby.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir, DCV) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir, SOF) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby.

Interwencja

Daklataswir w skojarzeniu sofosbuwirem (DCV+SOF) stosowane przez 12 tygodni.

Komparatory

- sofosbuwir w dawce 400 mg przyjmowany doustnie, raz na dobę w skojarzeniu z:
 - pegylowanym interferonem α (PEG IFN α) oraz rybawiryną (RBV) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (SOF+PR), lub
 - rybawiryną (RBV) stosowane przez 24 tygodnie (SOF+RBV).

Punkty końcowe

- liczba pacjentów uzyskująca trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LY),
- koszty wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynnik kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa (cena zbytu netto).

1.2. Problem zdrowotny

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

Czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój przewlekłego WZW C jest wirus HCV. Do zakażenia wirusem może dojść poprzez kontakt z krwią osoby chorej. Za główne źródła zakażeń uznaje się procedury chirurgiczne, stomatologiczne, kosmetyczne oraz dożylnie stosowanie narkotyków. W Polsce większość zakażeń ma miejsce w jednostkach służby zdrowia (do 84%), w dalszej kolejności podczas zabiegów kosmetycznych, tatuowania i podczas przyjmowania narkotyków. Ponadto wskazuje się inne czynniki ryzyka rozwoju pWZW C:

- znaczna ilość przetoczanej krwi,
- bezobjawowy przebieg ostrej WZW C,
- wielofazowy przebieg aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
- płeć męska,
- wiek >40 lat w chwili zakażenia,
- immunosupresja. [1]

Na podstawie badań filogenetycznych wyodrębniono 6 głównych genotypów wirusa HCV (cyfry 1–6). W obrębie genotypów wyróżnia się podtypy (oznaczone literami a, b, c), a w podtypach – izolaty. Zmienność genetyczna wirusa wpływa na patogenezę zakażenia oraz jakość odpowiedzi na terapie lekowe i związana jest z różną częstotliwością występowania genotypów w zależności od lokalizacji geograficznej. Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. [1]

W ocenie zaawansowania choroby jednym z czynników jest określenie stopnia włóknienia i aktywności zapalnej procesu, które mogą zostać ocenione na podstawie metod inwazyjnych lub nieinwazyjnych. Metodą o charakterze inwazyjnym jest badanie histopatologicznego wycinka wątroby (tzw. biopsji) pobranego w trakcie biopsji tego narządu. Biopsja wątroby jest jednak metodą niepozbawioną wad, wśród których najczęściej wskazuje się na jej inwazyjność, koszt oraz potencjalny błąd próby oraz błąd interpretacji. Aktualnie rekomendowane są metody nieinwazyjne obejmujące metody obrazowania wątroby: elastografia (np. Fibroscan) czy MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) czy też metody laboratoryjne np. FibroTest (biochemiczny test T), wskaźnik APRI (stosunek AST do liczby płytek), FibroIndex (biochemiczny test). W celu standaryzacji oceny zmian morfologicznych w przebiegu pWZWC opracowano specjalne skale do oceny stopnia włóknienia wątroby. Obecnie wykorzystuje się różne systemy punktowej oceny zmian morfologicznych w tym m.in skalę Scheuer'a lub skalę METAVIR określającą stopień włóknienia w 5 stopniowej skali F0–F4. [1]

Naturalny przebieg WZW C nie jest dokładnie poznany. Pierwsze 6 mies. od zakażenia, które najczęściej przebiegają bezobjawowo, stanowią fazę ostrą WZW C. Często osoba zakażona nie jest świadoma swojego stanu i nie jest w stanie określić przyczyny oraz okoliczności zakażenia. W tym okresie u 20% do 40% osób zakażonych dojdzie do spontanicznej eliminacji wirusa. Na czynniki temu sprzyjające wskazuje się: młody wiek, płeć żeńską, brak koinfekcji HIV. U pozostałych osób zakażonych HCV, WZW C przejdzie w postać przewlekłą, w której częstość spontanicznej eliminacji wirusa spada do jedynie 0,02% rocznie. W tym przypadku jedyną strategią eliminacji wirusa jest rozpoczęcie leczenia anty-HCV. [1]

Większość pacjentów doświadcza bezobjawowego przebiegu pWZW C lub cierpi na umiarkowane dolegliwości jak zmęczenie, nudności, osłabienie, spadek wagi, bóle mięśni i stawów. Dolegliwości te są niespecyficzne i nie odzwierciedlają stadium zaawansowania choroby. Na skutek toczącego się stanu zapalnego dochodzi do postępujących uszkodzeń wątroby. Długotrwały proces zapalny uruchamia proces włóknienia, który towarzyszy wszystkim przewlekłym chorobom miększu wątroby i polega na zastępowaniu uszkodzonej tkanki wątrobowej elementami tkanki łącznej, powodując zmiany właściwości fizykochemicznych i powstawania blizny łącznotkankowej w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w strukturze narządu i czynnościach wątroby, które przekładają się na nieprawidłowości przepływu krwi przez wątrobę, nadciśnienie wrotne, skutkując nadciśnieniem wrotnym, krwawieniami z żyłaków przełyku, wodobrzuszem, a w konsekwencji prowadzą do zgonu. Zaawansowane zmiany skutkują marskością wątroby, która cechuje się powstawaniem guzków regeneracyjnych w miększu wątroby, oddzielonych przegrodami łącznotkankowymi. [1]

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie przeciwciał anty-HCV u 0,9%–1,9% Polaków, natomiast obecność HCV RNA we krwi, co świadczy o aktywnym zakażeniu, potwierdzono u 0,6% osób. Zatem u około 200 tys. (niektóre dane wskazują nawet na 279 tys.) dorosłych osób należałoby zdiagnozować chorobę i rozpocząć leczenie. Z uwagi na często bezobjawowy przebieg i niespecyficzne dolegliwości, szacuje się, że w Polsce ok. 85–90% osób zakażonych nie jest świadoma choroby. [1]

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

1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą niniejszej analizie stanowi daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowane przez 12 tygodni (DCV+SOF12).

Uwzględniony schemat jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Daklinza® [2] dla pacjentów z GT3 bez marskości wątroby (Tabela 3).

Tabela 3.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego z DCV u pacjentów z HCV GT3 bez marskości wątroby wg ChPL

Populacja	Schemat leczenia	Czas leczenia
Pacjenci z HCV GT3 bez marskości wątroby	DCV+SOF	12 tyg.

1.3.1. Daklataswir

Daklataswir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX14). Lek jest inhibitorem niestrukturalnego białka 5A (NS5A), wielofunkcyjnego białka będącego istotnym składnikiem kompleksu replikacji HCV. Daklataswir hamuje zarówno replikację wirusowego RNA, jak i tworzenie wirionu. Daklataswir jest wskazany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dorosłych. [2]

Daklataswir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG dnia 22 sierpnia 2014 roku (produkt leczniczy Daklinza®). W Polsce daklataswir (produkt leczniczy Daklinza®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w terapii HCV w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [3].

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

1.3.2. Sofosbuwir

Sofosbuwir należy do grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (kod ATC: J05AX15). [4]

Sofosbuwir (produkt leczniczy Sovaldi) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. [4]

Sofosbuwir został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead Sciences International Ltd. dnia 16 stycznia 2014 roku (produkt leczniczy Sovaldi). Obecnie sofosbuwir jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10: B18.2)” na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku [3].

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

1.4. Komparatory

Spośród schematów rekomendowanych przez wytyczne kliniczne do leczenia pWZW C wywołanego HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby w Polsce refundowane są obecnie poniższe opcje terapeutyczne:

- sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną (SOF+RBV) stosowany przez 24 tygodnie,
- sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α i rybawiryną (SOF+PR) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (zgodnie z ChPL Sovaldi należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii do 24 tyg., zwłaszcza u pacjentów z podejrzeniem niższej odpowiedzi na leczenie interferonem, np. zaawansowane włóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL 28 (interleukina 28) B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie PEG IFN α i rybawiryną),
- pegylowany interferon α i rybawiryna (PR) stosowane przez 24 tygodnie lub 48 tygodni (przy koinfekcji HIV). [1, 3]

Zgodnie z wymogami dotyczącymi wyboru komparatora dla ocenianej interwencji, analiza powinna zawierać „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. Zatem jako komparatory dla DCV+SOF12 wskazano terapię zawierającą DAA nowej generacji stosowaną zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych:

- SOF+RBV stosowane przez 24 tygodnie (SOF+RBV24),
- SOF+PR stosowane przez 12 lub 24 tygodnie (SOF+PR12, SOF+PR24). [1]

Terapia niezawierająca DAA nowej generacji, oparta o stosowanie pegylowanego interferonu α i rybawiryny (PR) nie została ujęta w niniejszej analizie ze względu na fakt, że po rozpoczęciu refundacji schematów zawierających SOF, jej znaczenie i zastosowanie znacznie zmalało. Ze względu na niższą skuteczność oraz gorszy profil bezpieczeństwa schemat PR jest także o wiele rzadziej – w porównaniu ze schematami zawierającymi DAA – zalecany w rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia zakażenia HCV GT3 bez obecności marskości wątroby. [1]

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sovaldi [4], w genotypie 3 bazową terapią jest SOF+PR stosowane przez 12 tygodni lub SOF+RBV stosowane przez 24 tygodnie. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL, dla schematu SOF+PR 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). Powyższe sformułowanie nie określa jednoznacznie długości terapii dla pacjentów bez marskości wątroby, dlatego w analizie przyjęto, że w populacji docelowej może być stosowana zarówno 12-tygodniowa i 24-tygodniowa terapia SOF+PR (Tabela 4).

Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze w populacji docelowej

Interwencja	Komparator
DCV+SOF12	SOF+RBV24
	SOF+PR12
	SOF+PR24

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Metodyka niniejszej analizy ekonomicznej została oparta na wynikach poprzedzającej ją analizy klinicznej [5], w której przeprowadzono systematyczne przeszukanie badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem w porównaniu z alternatywnymi technologiami.

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 marskości wątroby. Niniejszą analizę przeprowadzono w podgrupie pacjentów bez marskości wątroby.

Uzyskanie SVR jest właściwym predyktorem korzystnego rokowania pacjentów i stanowi wiarygodny punkt końcowy w badaniach dotyczących nowych terapii w leczeniu pWZW C. Wartość SVR nie ma bezpośredniego związku z poprawą stanu zdrowia pacjenta, ale jej stosowanie w badaniach klinicznych nad terapiami w pWZW C jest rekomendowane przez EMA i FDA, gdyż jej uzyskanie świadczy o obniżonej wartości czynnika chorobotwórczego poniżej wartości oznaczalnych oraz ma związek z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań odległych. Przez wiele lat parametrem wykorzystywanym w badaniach klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu pWZW C było uzyskanie przez pacjenta SVR w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR24). W ostatnim czasie zarówno EMA, jak i FDA dopuściły SVR12 jako parametr stosowany w badaniach klinicznych nad terapiami anty-HCV, kierując się wynikami świadczącymi o silnej korelacji pomiędzy SVR12 i SVR24. Ponadto, WHO w zaktualizowanych rekomendacjach z 2016 roku uznaje SVR12 jako standardowy parametr określający skuteczność terapii pWZW C. Stosowanie punktu końcowego, który pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym czasie przyspiesza rozwój i wdrażanie nowych terapii. [5] Z tego

względu w analizie ekonomicznej efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetków pacjentów uzyskujących SVR po 12 tygodniach leczenia z analizy klinicznej [5].

W żadnym ze zidentyfikowanych badań w ramach analizy klinicznej nie zawarto bezpośredniego porównania interwencji z komparatorami, wobec czego wnioskowanie było oparte o porównanie jakościowe. Co jednak istotne, przeprowadzona analiza kliniczna zawiera zarówno dane odnośnie efektywności terapii ocenianych zarówno w ramach badań klinicznych (randomizowanych i nierandomizowanych), które zawierały konkretne kryteria selekcji pacjentów do badań, ale także badań obserwacyjnych i rejestrów pacjentów. Podejście to dostarczyło cennych danych dotyczących efektywności terapii w niekontrolowanych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w tym także wśród pacjentów, którzy ze względu na stan zdrowia mogliby nie spełniać kryteriów selekcji do badań klinicznych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6], w przypadku dostępności danych o efektywności praktycznej i eksperymentalnej, należy przeanalizować wpływ źródła danych na wynik analizy.

Ze względu na dostępność dwóch typów danych dotyczących efektywności daklataswiru, analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności rzeczywistej – z badań obserwacyjnych i rejestrów pacjentów,
- przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności klinicznej – z badań klinicznych.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7], 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 daklataswiru w leczeniu pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby, przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*)

Do oceny opłacalności daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model ekonomiczny. Głównym parametrem modelu jest odsetek pacjentów z SVR. Struktura jest zbliżona do innych opublikowanych modeli WZW C (por. rozdz. A.4). W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych, polskiej praktyki klinicznej, parametrów opisujących charakterystyki pacjentów i naturalny przebieg choroby oraz danych klinicznych dotyczących skuteczności. W aplikacji obliczeniowej dokonano niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w warunkach polskich (np. stopa dyskontowa, cena progowa). [7]

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.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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 [7], 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 ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 3.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7], 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 niniejszej analizie wykorzystano kohortowy model Markowa MONARCH [8] stworzony w celu modelowania naturalnej historii wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz związanych z tą chorobą powikłań. Model opracowany został z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Jest to model o dożywotnim horyzoncie czasowym oraz cyklu rocznym. Model MONARCH został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. [8] W ramach niniejszej analizy dostosowano go do warunków polskich.

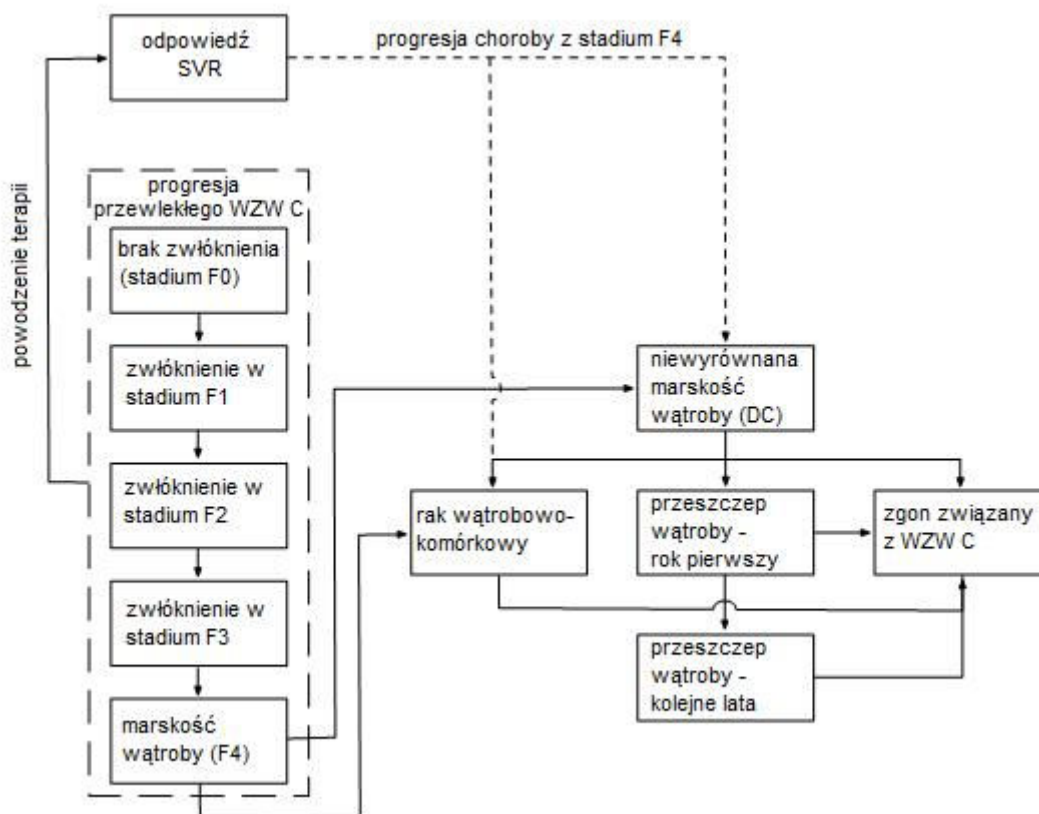
Pacjenci, zgodnie z przyjętą charakterystyką początkową populacji, rozpoczynają terapię w jednym ze stanów określających stopień włóknienia wątroby:

- włóknienie w stadium F0,
- włóknienie w stadium F1,
- włóknienie w stadium F2,
- włóknienie w stadium F3,
- włóknienie w stadium F4 – wyrównana marskość wątroby (*compensated cirrhosis*, CC).

Pacjenci mogą przejść do stanów „niewyrównana marskość wątroby” (*decompensated cirrhosis*, DC), „rak wątrobowokomórkowy” (*hepatocellular carcinoma*, HCC), „przeszczep wątroby” (*liver transplant*, LT) oraz „zgon związany z WZW C” lub osiągnąć odpowiedź na leczenie i przejść do stanu „odpowiedź SVR”. Konstrukcja modelu pozwala traktować przewlekłe WZW C jako pojedynczy stan modelu lub z

rozbiciem na stany określające stopień włóknienia wątroby. [8] Struktura modelu przedstawiona jest na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu MONARCH



Źródło: [8]

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

W modelu przyjęto, że osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) jest równoznaczne z wyleczeniem. Pacjenci w stanach F0, F1, F2 i F3, którzy osiągnęli SVR, pozostają w stanie „SVR” – choroba u nich już nie postępuje. Model daje możliwość ustalenia ryzyka wystąpienia DC i HCC u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, którzy osiągnęli SVR. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe, progresja przewlekłego WZW C postępuje od stadium choroby, w którym znajdowali się w momencie rozpoczęcia terapii. [8]

Wyniki generowane przez model obejmują koszty, QALY, LY, ICER oraz częstość powikłań (DC, HCC i LT). Model umożliwia również obserwację progresji choroby pacjentów w horyzoncie czasowym analizy. [8]

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

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 (GT3) bez obecności marskości wątroby.

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorami dla terapii daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem są sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną lub sofosbuwir w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α i rybawiryną. Wybór komparatorów jest zgodny z proponowanym programem lekowym dla daklataswiru oraz z analizą problemu decyzyjnego. Uzasadnienie wyboru komparatorów wraz ich szczegółowymi charakterystykami opisane jest w analizie problemu decyzyjnego dla daklataswiru. Zestawienie komparatorów dla terapii DCV+SOF12 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze

Interwencja	Komparator
DCV+SOF12	SOF+RBV24
	SOF+PR12
	SOF+PR24

2.5. Perspektywa analizy

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

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to choroba, która rozwija się przez wiele lat. W tym czasie mogą pojawić się u pacjentów zagrażające życiu powikłania o wysokich kosztach leczenia, tj. niewyrównana marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy. Czynnikiem, który zwiększa prawdopodobieństwo ciężkich powikłań, jest brak osiągnięcia SVR po terapii przeciwwirusowej, dlatego różnice w efektywności rozważanych interwencji w zakresie SVR będą wpływać na różnice w kosztach leczenia ciężkich powikłań, jakości i długość życia pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [6], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest uzasadnione. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości przyjmując 20-letni horyzont czasowy analizy w celu zbadania jego wpływu na wyniki.

2.7. Efekty zdrowotne

W dostosowanym modelu podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

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

Wyniki modelu obejmują również:

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

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

Zgodnie z podejściem przyjętym w dostosowywanym modelu efektywność interwencji oceniano na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). Uzyskanie SVR stanowi główny parametr modelu wpływający na różnice w pozostałych efektach

zdrowotnych, tj. LY oraz QALY. Wyniki dotyczące SVR zostały wyznaczone zgodnie z badaniami włączonymi do analizy klinicznej [5].

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównania pośrednie o charakterze jakościowym bez dostosowania, które polega na tabelarycznym zestawieniu wyników. Na potrzeby porównania pośredniego dokonano kumulacji wyników z poszczególnych badań dla tych samych schematów leczenia, populacji i rodzaju badań (obserwacyjne, kliniczne).

W zakresie bezpieczeństwa stosowania ocenianych terapii przeciwwirusowych w analizie uwzględniono ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem danego rodzaju leczenia. Zgodnie z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa raportowanymi w analizie klinicznej, daklataswir w skojarzeniu z sofosbuwirem charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W modelu uwzględniono najczęstsze oraz najbardziej uciążliwe dla pacjenta zdarzenia niepożądane, dla których dane na temat częstości występowania były kompletne (pozwalały na uwzględnienie w obliczeniach dla każdego z analizowanych porównań) a sposób leczenia był jasno określony (por. rozdz. 3.3).

Ostatecznie na podstawie danych klinicznych, uwzględniono trzy zdarzenia niepożądane, tj.:

- wysypka,
- biegunka,
- nudności.

Natomiast na podstawie danych obserwacyjnych, uwzględniono jedno zdarzenie niepożądane:

- biegunka.

W przypadku wysypki i nudności dane obserwacyjne dla DCV w skojarzeniu z SOF nie były raportowane, dlatego zdarzenia te nie zostały w tym przypadku uwzględnione.

Dodatkowo w analizie uwzględniono możliwość przerwania terapii ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

2.8. Koszty

W niniejszej analizie zostały uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty leczenia przeciwwirusowego, monitorowania i diagnostyki zostały ustalone zgodnie z warunkami realizacji świadczeń z zakresów programów lekowych. Koszty leków ustalono na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku na dzień 1 stycznia 2017 roku [3]. Koszt daklataswiru otrzymano od Producenta. Koszty monitorowania terapii ustalono 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].

Ze względu na fakt, iż ceny hurtowe rozpatrywanych komparatorów publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, w analizie w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla terapii daklataswirem, koszty komparatorów oraz leków stosowanych w skojarzeniu z DCV przyjęto na podstawie komunikatów DGL za miesiące styczeń-wrzesień 2016 [10], natomiast w wariantcie bez RSS przyjęto ich ceny wykazowe. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i realne koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne. Dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych, nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, m.in. mechanizmów RSS typu payback. Brak jest jednak danych pozwalających na uwzględnienie wszystkich mechanizmów dzielenia ryzyka dla komparatorów, komunikaty DGL są zatem najbardziej wiarygodnym źródłem danych w tym zakresie.

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

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku [3], 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 [11] (rozdz. 3.8.2).

Koszty monitorowania terapii określono 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].

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



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 [7].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6] w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe 0% 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 pomiędzy stanami modelu na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie korekty połowy cyklu 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. Konstrukcja modelu pozwala na przeprowadzenie tylko analizy deterministycznej lub tylko probabilistycznej analizy wrażliwości.

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

- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść, użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla

zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametru określającego średni wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny. [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,
- ceny interferonu pegylowanego alfa,
- kosztów stanu zdrowia,
- progresji włóknienia wątroby,
- prawdopodobieństwo wystąpienia HCC,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- struktury włóknienia wątroby,
- wieku pacjentów
- użyteczności stanów zdrowia,
- bezpieczeństwa terapii.

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

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

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

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

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

W celu odnalezienia powyższych charakterystyk dla populacji polskiej dokonano przeszukania baz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [14] i PubMed (rozdz. A.2.1) oraz strony internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [15] (rozdz. A.2.2).

Na drodze przeszukania bazy GBL oraz PubMed odnaleziono 23 badania opisujące polskich pacjentów poddanych leczeniu przeciwwirusowemu (Adamek 2007 [16], Berak 2007 [17, 18], Bura 2012 [19], Chlabicz 2008 [20], Domagalski 2013 [21], Doszyń 2013 [22], Flisiak 2016 [23], Gowin 2016 [24], Horban 2006 [25], Juszczak 2004 [26], Juszczak 2005 [27], Kłuszo 2014 [28], Kołakowska 2008 [29], Koziół 2015 [30], Kozłowski 2012 [31], Kuśnierz-Cabala 2010 [32], Mach 2011 [33], Mozer-Lisewska 2016 [34], Piekarska 2014 [35], Pierucka 2016 [36], Świątek-Kościelna 2016 [37], Zarębska-Michaluk 2010 [38], Ząbek 2013 [39]).

Dodatkowo w wyniku przeszukania bazy AOTMiT odnaleziono analizę ekonomiczną dla daklataswiru [40], na podstawie której zidentyfikowano materiał konferencyjny Kaczor 2012 [41]. Publikacja Kaczor 2012 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.

3.1.1. Włóknienie wątroby

Zidentyfikowane w ramach przeszukania GBL i PubMed publikacje raportujące strukturę włóknienia wątroby wśród chorych z WZW C w Polsce podają rozkład włóknienia zwykle w skali METAVIR lub skali Scheuera. Ze względu na bardzo zbliżone definicje poszczególnych stopni włóknienia wątroby [1],

dokonano utożsamienia obu skal. Podejście takie nie powoduje istotnych błędów we wnioskowaniu i było stosowane we wcześniejszych publikacjach, np. Thein 2008 [42].

Spośród odnalezionych badań, 8 pozwalało wyznaczyć rozkład pacjentów z włóknieniem w stopniu F0, F1, F2, F3 i F4 (Juszczak 2004, Juszczak 2005, Kołakowska 2008, Kaczor 2012, Koziół 2015, Flisiak 2016, Pierucka 2016 oraz Mozer-Lisewska 2016). Strukturę włóknienia wyznaczoną na podstawie powyższych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). Na ich podstawie widoczny jest wzrost odsetka pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby w ostatnich latach. Wyjątkiem są tutaj publikacje Pierucka 2016 oraz Mozer-Lisewska 2016 prezentujące wyższy odsetek pacjentów z łagodnym włóknieniem. Może to wynikać z włączenia do tych badań jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych, pozostałe badania natomiast uwzględniają populację mieszaną (wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych). Z tego względu badania Pierucka 2016 oraz Mozer-Lisewska 2016 zostały wykluczone z dalszych rozważań dotyczących rozkładu włóknienia wątroby.

Tabela 6.
Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Juszczak 2004	97	13,4%	40,2%	34,0%	11,3%	1,0%
Juszczak 2005	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołakowska 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%
Koziół 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%
Mozer-Lisewska 2016	198	7,1%	43,9%	25,8%	13,1%	10,1%

Obserwowany wzrost odsetka pacjentów z zaawansowanym włóknieniem w przeciągu ostatnich lat wynika zapewne z braku dostępu do skutecznej terapii WZW C w Polsce przed pojawieniem się nowoczesnych leków przeciwwirusowych. Ze względu na niski poziom odpowiedzi na wcześniejsze terapie wielu pacjentów nie zostało wyleczonych lub doświadczyło nawrotu choroby. Część pacjentów nie podjęło leczenia terapiami interferonowymi w oczekiwaniu na nowoczesne leczenie. W konsekwencji w Polsce odsetek pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby jest obecnie wysoki i poziom ten może utrzymywać się jeszcze przez kilka lat. W dalszej perspektywie, ze względu na pojawienie się na polskim rynku refundowanych wysoce skutecznych terapii przeciwwirusowych należy się spodziewać, że odsetek ten będzie się stopniowo zmniejszał, ponieważ większość pacjentów zamiast nieskutecznej terapii opartej na interferonach, będzie mogła od razu po rozpoznaniu zastosować nowoczesne terapie, a odsetek pacjentów niewyleczonych będzie niewielki.

Na podstawie powyższego rozumowania w analizie podstawowej zastosowano rozkład włóknienia z najbardziej aktualnego badania Flisiak 2016, które jednocześnie raportuje najwyższy spośród prezentowanych odsetek pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby (niemal 74% pacjentów w stadium F3-F4). Ze względu na rozważanie w analizie populacji pacjentów bez marskości wątroby, rozkład stadiów F0-F3 został odpowiednio przeskalowany do 100% (Tabela 7).

Tabela 7.
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%
Populacja pacjentów bez marskości wątroby		4,7%	24,4%	33,7%	37,2%	–

Ze względu na rozbieżności w rozkładzie włóknienia wątroby raportowane w innych odnalezionych badaniach, w analizie wrażliwości uwzględniono rozkład włóknienia określony na podstawie badań Juszczyk 2004, Juszczyk 2005, Kołakowska 2008, Kaczor 2012 oraz Koziulewicz 2015 (Tabela 5).

Tabela 8.
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%
Kołakowska 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%
Koziulewicz 2015	62	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Średnia		5,3%	30,1%	34,3%	18,4%	12,0%
Populacja pacjentów bez marskości wątroby		6,0%	34,1%	38,9%	20,9%	–

W analizie przyjęto, 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 stopniem odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z różnymi genotypami, co w konsekwencji wpływa na prawdopodobieństw rozwinięcia powikłań przewlekłego WZW C. Nie odnaleziono jednak danych, umożliwiających zróżnicowanie poziomu włóknienia ze względu na genotyp wirusa, w tym genotyp 3.

3.1.2. Wiek

W celu zachowania spójności źródeł danych, średni wiek pacjentów w modelu określono, podobnie jak rozkład włóknienia wątroby, na podstawie badania Flisiak 2016 [23] (Tabela 9).

Tabela 9.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Flisiak 2016

Badanie	Liczebność	Średni wiek (SD)
Flisiak 2016	209	52,4 (12,2)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

Średni wiek pacjentów w HCV w Polsce oceniało również 17 innych badań. Wyznaczona na ich podstawie średnia wieku polskich pacjentów wyniosła 43 lata (zakres 39–52 lat, Tabela 10), co jest wartością niższą od raportowanej w badaniu Flisiak 2016. Może to wynikać z bardziej zaawansowanego stopnia włóknienia w badaniu Flisiak 2016 w porównaniu z innymi badaniami. Wyższy wiek pacjentów z badania Flisiak 2016 przyjęty w analizie, zgodnie z rozumowaniem przeprowadzonym w rozdz. 3.1.1, lepiej wydaje się zatem odzwierciedlać charakterystykę obecnych pacjentów z HCV w Polsce. W analizie wrażliwości przyjęto niższy wiek pacjentów wynikający z pozostałych badań.

Tabela 10.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – wartość przyjęta w analizie wrażliwości

Badanie	Liczebność	Średni Wiek
Berak 2007	237	41,8
Adamek 2007	210	43,0
Horban 2006	94	43,0
Juszczak 2004	150	39,0
Juszczak 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
Chlabcz 2008	179	39,1
Średnia		43,0

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C o genotypie 3. Publikacja Flisiak 2016 prezentuje dane dla pacjentów z genotypem 1 i 4. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej opartej na testach Kołmogorowa-Smirnowa i χ^2 , bazującej na wynikach badania wielośrodkowego Panasiuk 2013 [43] wśród 14 561 pacjentów z WZW C w Polsce, wykazano brak zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych genotypów HCV a wiekiem u dorosłych pacjentów z WZW C włączonych do tego badania. Uzasadnione jest więc przyjęcie takiego samego wieku w populacji pacjentów z genotypem 3, jak w populacji pacjentów z genotypem 1 i 4.

3.1.3. Odsetek mężczyzn

W celu zachowania spójności źródeł danych, w analizie uwzględniono rozkład płci wśród pacjentów z WZW C zgodny z publikacją Flisiak 2016 (Tabela 11). Odsetek ten jest zgodny z rozkładem płci w pozostałych 23 badaniach (Tabela 12).

Tabela 11.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C – Flisiak 2016

Badanie	Liczebność	Odsetek mężczyzn
Flisiak 2016	209	55,5%

Tabela 12.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – pozostałe badania

Badanie	Liczebność	Liczba mężczyzn	Odsetek mężczyzn
Berak 2007	237	135	57,0%
Adamek 2007	210	134	63,8%
Horban 2006	94	48	51,1%
Juszczak 2004	150	90	60,0%
Juszczak 2005	466	318	68,2%
Kołąkowska 2008	67	36	53,7%
Mach 2011	260	162	62,3%
Ząbek 2013	91	40	44,0%
Piekarska 2014	103	66	64,1%
Kaczor 2012	813	445	54,7%
Bura 2012	169	99	58,6%
Zarębska-Michaluk 2010	340	206	60,6%
Doszyn 2013	72	53	73,6%
Kusznierz-Cabala 2010	99	55	55,6%
Gowin 2016	1159	600	51,8%
Kłujczko 2014	109	52	47,7%
Chlabicz 2008	179	118	65,9%

Badanie	Liczebność	Liczba mężczyzn	Odsetek mężczyzn
Domagalski 2013	174	96	55,2%
Pierucka 2016	1237	661	53,4%
Kozłowski 2012	923	544	58,9%
Kozielewicz 2015	110	60	54,5%
Świątek-Kościelna 2016	196	114	58,2%
Mozer-Lisewska 2016	292	157	53,8%
Średnia			56,8%

3.1.4. Masa ciała

Badanie Flisiak 2016 nie podawało również średniej masy ciała pacjentów. Dlatego w analizie przyjęto średnią masę ciała z 7 innych odnalezionych badań (Tabela 13). Wyznaczoną w ten sposób średnią masę ciała wykorzystano do wyznaczenia średniej dawki PegIFN α 2b (por. rozdz. 3.8.1).

Tabela 13.
Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej

Publikacja	Liczba pacjentów	Masa ciała [kg]
Berak 2007	237	75
Juszczak 2004	150	74
Juszczak 2005	395	76
Kołąkowska 2008	67	72
Doszyn 2013	72	74
Bura 2012	169	77
Kaczor 2012	813	76
Średnia		76

Dodatkowo na podstawie badania Bura 2012 wyznaczono rozkład pacjentów poniżej i powyżej 75 kg m.c. (Tabela 14), który posłużył do wyznaczenia średniej dawki rybawiryny (por. rozdz. 3.8.1).

Tabela 14.
Rozkład pacjentów z masą ciała do 75 kg i powyżej 75 kg według badania Bura 2012

	Liczba pacjentów	Odsetek
Odsetek osób z masą do 75 kg	70	45,2%
Odsetek osób z masą > 75 kg	85	54,8%

3.2. Efektywność interwencji

W analizie klinicznej zaprezentowano zarówno dane dotyczące efektywności klinicznej, jak i efektywności rzeczywistej oparte na badaniach obserwacyjnych i rejestrach pacjentów. Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne i rejestry pacjentów),
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej (randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne).

W analizie uwzględniono dane o efektywności terapii dla pacjentów bez marskości wątroby.

W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję. W związku z tym przeprowadzono porównania pośrednie o charakterze jakościowym bez dostosowania, które polega na tabelarycznym zestawieniu wyników. Na potrzeby porównania pośredniego dokonano kumulacji wyników z poszczególnych badań dla tych samych schematów leczenia, populacji i rodzaju badań (obserwacyjne, kliniczne).

W niniejszej analizie zostały uwzględnione parametry efektywności wyznaczone zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy klinicznej [5].

3.2.1. Efektywność rzeczywista

Efektywność rzeczywista została określona na podstawie danych z rejestrów oraz badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [5].

Dostępne dane dotyczące efektywności rzeczywistej pacjentów bez marskości wątroby z genotypem 3 przedstawiono poniżej (Tabela 15)

Tabela 15.
Dane dotyczące efektywności rzeczywistej

Schemat leczenia	Badanie	SVR12 (n/N(%))
DCV12 + SOF12	CUP – Francja	24/25 (96%)
	DHC-R	63/66 (96%)*
	Łącznie	87/91 (96%)*
SOF24 + RBV24	TRIO	32/44 (73%)
	HCV-TARGET	64/82 (78%)
	GECCO	40/48 (83%)
	Mehta 2016	25/25 (100%)
	Satsangi 2016	50/50 (100%)
	Łącznie	211/249(85%)
SOF12 + PR12	GECCO	26/32 (81%)

Schemat leczenia	Badanie	SVR12 (n/N(%))
	Satsangi 2016	20/20 (100%)
	Łącznie	46/52 (88%)
SOF24 + PR24	bd	bd
	HCV-TARGET	7/8 (88%)
SOF12–24 + PR12–24	Łącznie ^a	53/60 (88%)

bd – brak danych; * SVR12 lub SVR24

a) Zsumowane dane dla HCV-TARGET (schematy 12-24 tyg.), GECCO, Satsangi 2016 (schematy 12 tyg.)

W przypadku schematów DCV + SOF12, SOF + RBV24 oraz SOF + PR12 wykorzystano skumulowane dane dotyczące SVR12 z wszystkich dostępnych badań. Ze względu na brak danych dotyczących efektywności dla schematu SOF+PR stosowanego przez 24 tygodnie, odsetek pacjentów osiągających SVR12 wyznaczono przy uwzględnieniu danych dla terapii 12-tygodniowej (badania GECCO i Satsangi 2016) oraz danych łącznych dla schematów SOF12–24+PR12–24 z badania HCV-TARGET (Tabela 16).

Tabela 16.
Dane dotyczące efektywności rzeczywistej uwzględnione w analizie ekonomicznej

Schemat leczenia	SVR12	Liczba pacjentów	%	Badania	Uwagi
DCV+SOF12	87	91	96%	CUP – Francja, DHC-R	
SOF+PR12	46	52	88%	GECCO, Satsangi 2016	
SOF+PR24	53	60	88%	GECCO, Satsangi 2016, HCV-TARGET	przyjęto na podstawie danych dla SOF+PR12 oraz danych łącznych dla SOF12–24 + PR12–24
SOF+RBV24	211	249	85%	TRIO, HCV-TARGET, GECCO, Mehta 2016	

3.2.2. Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną określono na podstawie randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej [5].

Dostępne dane dotyczące efektywności rzeczywistej pacjentów bez marskości wątroby z genotypem 3 przedstawiono poniżej (Tabela 17)

Tabela 17.
Dane dotyczące efektywności klinicznej

Schemat leczenia	Badanie	SVR12 (n/N(%))
	ALLY-2 ^a	9/9 (100%)
DCV12 + SOF12	ALLY-3	105/109 (96%)
	Łącznie	114/118 (97%)

Schemat leczenia	Badanie	SVR12 (n/N(%))
SOF24 + RBV24	ASTRAL-3	163/187 (87%)
	PHOTON-1 ^a	11/11 (100%)
	PHOTON-2 ^a	73/80 (91%)
	VALENCE	172/190 (91%)
	Shah 2016	22/23 (96%)
	Isakov 2016	25/26 (96%)
	BOSON	109/126 (87%)
	Łącznie	575/643 (89%)
SOF12 + PR12	BOSON	117/123 (95%)
	ELECTRON	11/11 (100%)*
	LONESTAR2	10/12 (83%)*
	Łącznie	138/146 (95%)
SOF24 + PR24	bd	bd
SOF12–24 + PR12–24	bd	bd

W tabeli poniżej (Tabela 18) przedstawiono przyjętą w analizie ekonomicznej efektywność rozpatrywanych interwencji. Ze względu na brak danych dotyczących efektywności dla schematu SOF+PR stosowanego przez 24 tygodnie, odsetek pacjentów osiągających SVR przyjęto taki jak dla długości terapii wynoszącej 12 tygodni.

Tabela 18.
Dane dotyczące efektywności klinicznej uwzględnione w analizie ekonomicznej

Schemat leczenia	Liczba pacjentów	SVR	%	Badania	Uwagi
DCV+SOF12	118	114	97%	ALLY-2, ALLY-3	–
SOF+PR12	146	138	95%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	–
SOF+PR24	146	138	95%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	Dane dla SOF+PR12
SOF+RBV24	643	575	89%	BOSON, ASTRAL-3, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Shah 2016, Isakov 2016	–

3.3. Zdarzenia niepożądane

Stosowanie terapii przeciwwirusowej wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Niektóre z nich, zwłaszcza te o stopniu ciężkim mogą doprowadzić do konieczności przerwania terapii, co zostało uwzględnione w analizie w sposób niezależny (por. rozdz. 3.4). Natomiast część zdarzeń

niepożądanych nie wymaga zaprzestania terapii, a jedynie właściwego ich leczenia, co wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Wyboru zdarzeń niepożądanych, dla których naliczono koszty, dokonano na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej dla daklataswiru. Rozważono jedynie najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów stosujących daklataswir wymienione w analizie klinicznej. Zdarzenie niepożądane zostało wykluczone z rozważań, jeżeli dane na temat częstości jego występowania nie były kompletne dla wszystkich porównań rozpatrywanych w niniejszej analizie. Innymi kryteriami wykluczenia były: łagodny przebieg, mniejsza uciążliwość objawów lub specyfika zdarzenia niepozwalającą na jednoznacznie określenie sposobu leczenia. Zgodnie z tymi kryteriami wykluczono zdarzenia niepożądane takie jak zmęczenie, osłabienie, ból głowy, bezsenność / zaburzenia snu, ból brzucha, ból stawów, ból mięśni, ból głowy, zawroty głowy, niepokój, depresja, suchość skóry. Brak uwzględnienia tych zdarzeń niepożądanych stanowi podejście konserwatywne ze względu na znacznie niższą częstość ich występowania przy terapii z zastosowaniem schematu opartego na daklataswirze w porównaniu z komparatorami.

Ostatecznie na podstawie danych klinicznych, uwzględniono trzy zdarzenia niepożądane, tj.:

- wysypka,
- biegunka,
- nudności.

Natomiast na podstawie danych obserwacyjnych, uwzględniono jedno zdarzenie niepożądane:

- biegunka.

W przypadku wysypki i nudności dane obserwacyjne dla DCV w skojarzeniu z SOF nie były raportowane, dlatego zdarzenia te nie zostały w tym przypadku uwzględnione.

Dostępne dane obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone, dlatego zarówno w wariancie opartym na danych rzeczywistych, jak i w wariancie opartym na danych klinicznych rozpatrywano uwzględnienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych z badań klinicznych.

3.3.1. Dane rzeczywiste

W przypadku terapii opartej na DCV, dostępne były jedynie dane skumulowane dla DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 i DCV24 + SOF24 + RBV24.

Ze względu na brak innych danych, dla schematów SOF+PR12 oraz SOF+PR24 przyjęto dane raportowane dla SOF12–24+PR12–24 z badania HCV-TARGET.

Uwzględnione w analizie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 19.
Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane rzeczywiste – analiza podstawowa

	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń niepożądanych	%	Badania	Uwagi
Biegunka					
DCV+SOF12	468	18	3,8%	CUP Francja	Dane dla DCV12 + SOF12 ± RBV12, DCV24 + SOF24 i DCV24 + SOF24 + RBV24
SOF+RBV24	178	11	6,2%	HCV-TARGET	
SOF+PR12	19	2	10,5%	HCV-TARGET	Dane dla SOF12-24+PR12-24
SOF+PR24	19	2	10,5%	HCV-TARGET	Dane dla SOF12-24+PR12-24

Ze względu na ograniczone dane rzeczywiste dotyczące bezpieczeństwa, w analizie wrażliwości uwzględniono częstości zdarzeń niepożądanych zgodne z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej (Tabela 20, por rozdz. 3.3.2).

Tabela 20.
Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych na podstawie danych klinicznych – analiza wrażliwości

	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń niepożądanych	%	Uwagi
Nudności				
DCV+SOF12	305	40	13%	
SOF+RBV24	1020	167	16%	
SOF+PR12	255	60	24%	
SOF+PR24	255	60	24%	Dane dla SOF+PR12
Wysypka				
DCV+SOF12	153	9	6%	
SOF+RBV24	199	27	14%	
SOF+PR12	255	49	19%	
SOF+PR24	255	49	19%	Dane dla SOF+PR12
Biegunka				
DCV+SOF12	305	27	9%	
SOF+RBV24	803	85	11%	
SOF+PR12	255	34	13%	
SOF+PR24	255	34	13%	Dane dla SOF+PR12

3.3.2. Dane kliniczne

Uwzględnione w analizie dane kliniczne dla rozważanych schematów przedstawiono poniżej (Tabela 21). W przypadku schematu SOF+PR24 uwzględniono dostępne dane dla SOF+PR12.

Tabela 21.
Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane kliniczne

	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń niepożądanych	%	Badania	Uwagi
Nudności					
DCV+SOF12	305	40	13%	ALLY-2, ALLY-3	
SOF+RBV24	1020	167	16%	ASTRAL-3, BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE	
SOF+PR12	255	60	24%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	
SOF+PR24	255	60	24%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	Dane dla SOF+PR12
Wysypka					
DCV+SOF12	153	9	6%	ALLY-2	
SOF+RBV24	199	27	14%	BOSON	
SOF+PR12	255	49	19%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	
SOF+PR24	255	49	19%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	Dane dla SOF+PR12
Biegunka					
DCV+SOF12	305	27	9%	ALLY-2, ALLY-3	
SOF+RBV24	803	85	11%	BOSON, PHOTON-1, PHOTON-2, VALENCE, Shah 2016	
SOF+PR12	255	34	13%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	
SOF+PR24	255	34	13%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	Dane dla SOF+PR12

3.4. Przerwanie terapii

Stosowanie leczenia przeciwwirusowego może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Część z nich może wymagać przerwania podjętej terapii. Prawdopodobieństwo przerwania terapii przeciwwirusowej z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych raportowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej [5] w analogiczny sposób, w jaki została określona częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu (por. rozdz. 3.3). Uwzględniono zarówno dane rzeczywiste (rozdz. 3.4.1) jak i dane kliniczne (rozdz. 3.4.2).

Ze względu na brak odpowiednich danych, w modelu przyjęto, że przerywanie terapii ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych następuje na początku stosowanej terapii, tj. w 4. tygodniu. Podobnego założenia dokonano w oryginalnym modelu.

3.4.1. Dane rzeczywiste

Dane dotyczące częstości przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z tych samych źródeł co częstości zdarzeń niepożądanych (por rozdz. 3.3.1).

W przypadku terapii opartej na DCV, dostępne były jedynie dane skumulowane dla DCV + SOF ± RBV12, DCV + SOF i DCV + SOF + RBV24. W przypadku schematu SOF+PR24 uwzględniono dostępne dane dla SOF+PR12. Przyjęte w analizę dane dotyczące przerywania terapii przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane rzeczywiste

	Liczba pacjentów w	Liczba pacjentów przerywających terapię z powodu AE	%	Badania	Uwagi
DCV+SOF12	636	7	1,1%	CUP Francja, DHC-R	Dane dla DCV + SOF ± RBV12, DCV + SOF24 i DCV + SOF + RBV24
SOF+RBV24	210	0	0,0%	Mehta 2016, Satsangi 2016	
SOF+PR12	55	0	0,0%	Satsangi 2016	
SOF+PR24	55	0	0,0%	Satsangi 2016	dane dla SOF + PR12

3.4.2. Dane kliniczne

Częstość przerywania terapii zgodną z danymi klinicznymi uwzględnioną w niniejszej analizie przedstawiono poniżej (Tabela 23). W przypadku schematu SOF+PR24 uwzględniono dostępne dane dla SOF+PR12.

Tabela 23.
Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane kliniczne – analiza podstawowa

	Liczba pacjentów w	Liczba pacjentów przerywających terapię z powodu AE	%	Badania	Uwagi
DCV+SOF12	305	0	0,0%	ALLY-2, ALLY-3	
SOF+RBV24	868	13	1,5%	BOSON PHOTON, PHOTON-2, VALENCE, Isakov 2016, Shah 2016	

	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów przerywających terapię z powodu AE	%	Badania	Uwagi
SOF+PR12	255	7	2,7%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	
SOF+PR24	255	7	2,7%	ELECTRON, BOSON, LONESTAR2	Dane dla SOF+PR12

3.5. Progresja choroby

Pacjenci w dostosowywanym modelu mogą przemieszczać się między następującymi stanami:

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

Zgodnie z konstrukcją modelu, pacjenci z włóknieniem wątroby w stadium F0–F4 mogą uzyskać pozytywną odpowiedź SVR. Ze względu na fakt, iż populację docelową stanowią pacjenci bez marskości wątroby, w niniejszej analizie uzyskanie SVR możliwe jest jedynie wśród pacjentów w stadium włóknienia F0–F3.

W modelu pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (SVR) przemieszczają się do stanu „odpowiedź SVR”. Struktura modelu zakłada, że pacjenci w stanach F0–F3, którzy uzyskali odpowiedź SVR są traktowani jako wyleczeni i nie doświadczają progresji choroby. Model umożliwia pozostawienie podwyższonego ryzyka DC i HCC u pacjentów z marskością wątroby, którzy uzyskali SVR, populacja ta nie stanowi jednak populacji docelowej niniejszej analizy.

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

W następnych podrozdziałach opisano źródła danych wykorzystanych do oszacowania progresji włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań przewlekłego WZW C. Badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby zostały odnalezione w wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (por. rozdz. A.2.4, A.2.5, A.2.6).

3.5.1. Włóknienie wątroby

W dostosowywanym modelu wyróżniono pięć stanów związanych z zaawansowaniem włóknienia wątroby – włóknienia w stadiach F0–F4. Ponieważ rozważana populacja docelowa obejmuje pacjentów bez marskości wątroby, pacjenci w ramach niniejszej analizy rozpoczynają terapię w jednym ze stanów F0–F3.

W celu odnalezienia przeglądów systematycznych zawierających dane dotyczące progresji włóknienia wątroby, dokonano przeszukania baz informacji medycznych (por. rozdz. A.2.5), w wyniku którego odnaleziono przegląd systematyczny Thein 2008 [42]. Jest to jedyne odnalezione kompleksowe opracowanie opisujące prawdopodobieństwo rozwoju włóknienia wątroby z uwzględnieniem stadiów F0–F4.

W pracy Thein 2008 dokonano estymacji prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zaawansowania włóknienia wątroby. Do przeglądu zostało włączonych 95 badań, przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów. Na podstawie danych z uwzględnionych badań w przeglądzie Thein 2008 oszacowano prawdopodobieństwa progresji włóknienia zależne od stanu zdrowia pacjentów. Wyznaczone prawdopodobieństwa progresji zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
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]

Przeprowadzone przeszukanie ukierunkowane było na przeglądy systematyczne. Dane uzyskane na jego podstawie nie pozwalają na rozróżnienia ryzyka progresji w zależności od genotypu wirusa. Jednak według oryginalnego modelu [44] ryzyko progresji u pacjentów z genotypem 3 jest wyższe w porównaniu z innymi genotypami. Aby to uwzględnić autorzy modelu do wartości z badania Thein 2008 stosują mnożnik 1,31 uzyskany z badania Kanwal 2014 [45], zwiększając tym samym prawdopodobieństwo przejść między stanami F0-F4. Należy jednak zwrócić uwagę iż zastosowany mnożnik to hazard względny (HR) wystąpienia marskości u pacjentów z genotypem 3 w porównaniu z ryzykiem u pacjentów z genotypem 1. Badanie Thein 2008 uwzględnia zarówno pacjentów z genotypem 1 jak i innymi niż 1, w tym nie wyklucza genotypu 3. Stosowanie wartości HR z badania Kanwal 2014 wydaje się zatem niewłaściwe metodologicznie. W analizie podstawowej zastosowano zatem wartości bezpośrednio z badania Thein 2008. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości z badania Thein 2008 skorygowane o mnożnik z badania Kanwal 2014.

Tabela 25.
Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby uwzględnione w analizie

Rodzaj progresji	Prawdopodobieństwo przejścia	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
F0→F1	0,117	0,153
F1→F2	0,085	0,111
F2→F3	0,120	0,157
F3→F4 (marskość)	0,116	0,152

3.5.2. 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.2.5).

Ostatecznie uwzględniono trzy przeglądy systematyczne: Ng 2011 [46], Alazawi 2010 [47], Konerman 2014 [48]. W Ng 2011 porównywano ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych u pacjentów z i bez SVR, natomiast, a celem przeglądu Konerman 2014 była ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych progresji w przewlekłym WZW C. Spośród odnalezionych przeglądów, jedynie Alazawi 2010 został przeprowadzony w celu oceny naturalnej historii WZW C. Z tego powodu 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 przez 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 26).

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby według badań z przeglądu Alazawi 2010

Badanie	Liczba pacjentów	Roczne prawdopodobieństwo marskość → DC
Fattovich 1997 [49]	355	3,9%
Serfaty 1998 [50]	103	5,4%
Hu 1999 [51]	112	4,4%
Bruno 2009 [52]	324	3,7%
Toshikuni 2009 [53]	152	5,6%
Średnia		4,3%

Dodatkowo z przeglądu Konerman 2014 wyodrębniono 3 publikacje, które nie zostały włączone do przeglądu Alazawi 2010. Jedna z nich (Rincon 2013 [54]) 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 (rozd. A.2.5) 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 [55] 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 [56] 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 [57] 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 [58] badało między innymi korelację pomiędzy wystąpieniem ekspresji genów komórek gwiazdzistych 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 27).

Tabela 27.
Roczne prawdopodobieństwa DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie pięciu dodatkowych badań

Badanie	Liczba pacjentów	Prawdopodobieństwo marskość → DC	
Rincon 2013	145	5-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 56%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 10,95%	
Samonakis 2014	Pacjenci z HCV	180	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,76%
	Pacjenci z HCV i chorobą alkoholową	35	15-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 32%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 7,33%
Huang 2015	73	18-letnie prawdopodobieństwo bez DC: 30%, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo DC: 6,47%	
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 występowanie każdego z uwzględnionych powikłań modelowanie jest niezależnie, dlatego badanie Rincon 2013 zostało wykluczone z analizy.

Inną wartością odstającą w powyższej tabeli jest roczne prawdopodobieństwo DC wyznaczone na podstawie badania Zhang 2015 (2,49%) – wartość ta jest znacznie niższa od pozostałych i nie została włączona do analizy.

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 28).

Tabela 28.
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

3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy

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

Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby

Spśród odnalezionych publikacji, cztery zawierały dane na temat prawdopodobieństwa wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, tj. przegląd Alazawi 2010 [47] oraz badania Huang 2015 [55], Xu 2015 [57] i Zhang 2015 [58].

Przegląd Alazawi 2010 (opis publikacji: por. rozdział 3.5.2) 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 29). W analizie uwzględniono średnią wartość określoną na podstawie odnalezionych publikacji (Tabela 30).

Tabela 29.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównana 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
Średnia ważona		3,28%

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

Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby

Jedyną publikacją odnalezioną w wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy PubMed (por. rozdział A.2.6) umożliwiającą oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC) była praca Planas 2004 [59]. Opisano w niej 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo stwierdzoną dekomensacją czynności wątroby), u których nie zdiagnozowano HCC. Praca ta zawiera wyniki związane z wystąpieniami HCC oraz ze śmiertelnością – HCC zdiagnozowano u 29,7% pacjentów z DC w ciągu 5-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z tymi danymi, roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DC do HCC wynosi 6,8% (Tabela 30).

Podsumowanie

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC – analiza podstawowa

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo (SE)
marskość → HCC	0,033 (0,003)
DC → HCC	0,068 (0,018)

Odnalezione w ramach przeszukania dane nie pozwalały na wyszczególnienie prawdopodobieństwa HCC w zależności od genotypu. Jednakże autorzy oryginalnego modelu [44], podobnie jak w przypadku progresji między stanami F0-F4 (por. rozdz. 3.5.1), przyjęli wyższe ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z genotypem 3 poprzez zastosowanie mnożnika 1,44 z badania Kanwal 2014 [45]. Mnożnik ten to wartość hazardu względnego wystąpienia HCC u pacjentów z genotypem 3 względem genotypu 1. Podobnie jak w przypadku progresji pomiędzy stanami F0-F4, zastosowanie tego mnożnika w niniejszej analizie jest nieuzasadnione ponieważ badania na podstawie których określono prawdopodobieństwa powyżej (Tabela 30) nie są badaniami ograniczonymi do pacjentów z genotypem 1, w tym również mogą uwzględniać pacjentów z genotypem 3.

Ze względu na brak innych danych pozwalających określić wyższe prawdopodobieństwo HCC u pacjentów z genotypem 3, w analizie wrażliwości uwzględniono wartości prawdopodobieństw z tabeli powyżej (Tabela 30) skorygowane mnożnikiem 1,44 z badania Kanwal 2014 (Tabela 31).

Tabela 31.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC – analiza wrażliwości

Rodzaj progresji	Roczne prawdopodobieństwo
marskość → HCC	0,047
DC → HCC	0,098

3.5.4. Przeszczep wątroby

Zgodnie z dostosowywanym modelem, przeszczep wątroby można przeprowadzić jedynie 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 [60] 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. Na podstawie danych 2005–2009 można określić, że co 4. pacjent oczekujący na przeszczep (i co 4. z wykonanym przeszczepem) jest zakażony wirusem HCV, a tylko u kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV+HCC (Tabela 32).

Tabela 32.
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

Na podstawie danych z lat 2005–2009 wyznaczono średni odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep we wskazaniu HCV (HCV+HCC). Przyjęto że w późniejszych latach udział pacjentów z tym wskazaniem jest taki sam. Na tej podstawie oszacowano liczbę osób z przeszczepem wątroby we wskazaniu WZW C w roku 2015 (81 osoby, w tym 8 osób z HCC).

Dane na temat liczby osób w Polsce z niewyróbną marskością wątroby i rakiem wątrobowokomórkowym zaczerpnięto z publikacji Flisiak 2015 [61] odnalezionej w wyniku przeszukania bazy PubMed (rozdz.A.2.6). Prognoza przeprowadzona przez autorów publikacji wskazuje, że w 2015 roku było 1750 osób z niewyróbną marskością wątroby oraz 860 z rakiem wątrobowokomórkowym (wartości sczytane z wykresu).

Przyjęte w analizie prawdopodobieństwa przeszczepu wątroby u pacjentów z DC i HCC przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z DC i HCC

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

3.5.5. Podsumowanie

Zestawienie rocznych prawdopodobieństw progresji choroby znajduje się w kolejnej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE) - analiza podstawowa	Prawdopodobieństwo roczne - analiza wrażliwości
F0 → F1	0,117 (0,007)	0,153
F1 → F2	0,085 (0,005)	0,111
F2 → F3	0,120 (0,006)	0,157
F3 → F4 (marskość)	0,116 (0,006)	0,152
F4 → DC	0,057 (0,006)	–
F4 → HCC	0,033 (0,003)	0,047
DC → HCC	0,068 (0,018)	0,098
DC → LT	0,042 (0,005)	–
HCC → LT	0,009 (0,003)	–

3.6. Śmiertelność

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

3.6.1. Śmiertelność ogólna

Przyjęte w analizie roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej Polski z podziałem na wiek oraz płeć pacjentów zaczerpnięto z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2015 rok [62] (Tabela 35).

Tabela 35.
Śmiertelność w populacji ogólnej

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
20	0,09%	0,02%	60	1,69%	0,70%
21	0,10%	0,02%	61	1,84%	0,77%
22	0,10%	0,02%	62	1,98%	0,83%
23	0,09%	0,02%	63	2,14%	0,91%
24	0,10%	0,02%	64	2,30%	0,98%
25	0,10%	0,02%	65	2,46%	1,06%
26	0,10%	0,02%	66	2,64%	1,15%
27	0,11%	0,02%	67	2,82%	1,24%
28	0,11%	0,03%	68	3,01%	1,34%
29	0,11%	0,03%	69	3,21%	1,44%
30	0,12%	0,03%	70	3,42%	1,56%
31	0,12%	0,03%	71	3,66%	1,70%
32	0,13%	0,04%	72	3,93%	1,85%
33	0,14%	0,04%	73	4,22%	2,04%
34	0,15%	0,04%	74	4,55%	2,25%
35	0,16%	0,05%	75	4,92%	2,51%
36	0,18%	0,05%	76	5,34%	2,82%
37	0,19%	0,06%	77	5,81%	3,18%
38	0,21%	0,07%	78	6,34%	3,59%
39	0,23%	0,08%	79	6,91%	4,07%
40	0,25%	0,08%	80	7,54%	4,61%
41	0,28%	0,09%	81	8,22%	5,22%
42	0,31%	0,11%	82	8,94%	5,89%
43	0,34%	0,12%	83	9,71%	6,62%
44	0,37%	0,13%	84	10,53%	7,43%
45	0,42%	0,15%	85	11,40%	8,29%
46	0,46%	0,17%	86	12,32%	9,23%
47	0,51%	0,19%	87	13,30%	10,23%
48	0,56%	0,21%	88	14,34%	11,32%
49	0,62%	0,23%	89	15,44%	12,49%
50	0,69%	0,26%	90	16,61%	13,73%
51	0,76%	0,29%	91	17,88%	15,09%
52	0,83%	0,32%	92	19,22%	16,53%
53	0,92%	0,35%	93	20,64%	18,07%
54	1,01%	0,39%	94	22,13%	19,70%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
55	1,10%	0,43%	95	23,69%	21,42%
56	1,20%	0,48%	96	25,32%	23,24%
57	1,32%	0,53%	97	27,03%	25,14%
58	1,43%	0,58%	98	28,80%	27,13%
59	1,56%	0,64%	99	30,65%	29,20%

3.6.2. Niewyrównana marskość wątroby

W wyniku systematycznego przeszukania bazy PubMed (por. rozdział A.2.6) odnaleziono cztery publikacje zawierającą dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu niewyrównanej marskości wątroby (DC) – prace Planas 2004 [59], Samonakis 2014 [56], Huang 2015 [55] oraz Bruno 2016 [63]. Opis tych badań przedstawiono w rozdz. 3.5.2 i 3.5.3. Publikacja Bruno 2016 opisuje 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 trzech odnalezionych badań (Tabela 36).

Tabela 36.
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		12,51%

a) dane szcztane z wykresu

3.6.3. Rak wątrobowokomórkowy

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale A.2.4. Celem przeszukania było odnalezienie publikacji opisujących rejestry pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Odnaleziono 5 publikacji spełniających wymagane warunki: El Serag 2011 [64], Ollivier 2010 [65], Borie 2008 [66], Makarova 2013 [67], Weinmann 2014 [68] oraz Sinn 2014 [69]. Ich charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008	Regionalne rejestry z Francji 1007 pacjentów z HCC zarejestrowanych w latach 1997–1998 79% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby	5-letnie przeżycie 7% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 41%
Ollivier 2010	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-letnie 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-letnie przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%
Makarova 2013	Regionalny rejestr nowotworów w Archangielsku (Rosja) 311 pacjentów z HCC (54 z HCV, 16 z HCV i HBV) w latach 2000–2008	5-letnie przeżycie: 15% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 32%
Weinmann 2014	Rejestr Uniwersytetu Johanna Gutenberga w Moguncji (Niemcy) 1 066 pacjentów z HCC (253 pacjentów z przewlekłym WZW C) w latach 1998–2003 (385 pacjentów) i 2004–2009 (681 pacjentów)	Lata 1998–2003 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Lata 2004–2009 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu na poziomie 26% Średnioroczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie danych 1998–2009: 26%
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%

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

Publikacjami o największej liczbie pacjentów, dotyczącymi najnowszego okresu są El-Serag 2011 oraz Weinmann 2014. Roczne prawdopodobieństwo zgonu z publikacji Weinmann 2014 było znacznie niższe niż wynikające z publikacji El-Serag 2011 (26% vs 42%). Biorąc pod uwagę znacznie niższą jakość opieki onkologicznej w Polsce w porównaniu z opieką onkologiczną w Niemczech [70], w niniejszej analizie przyjęto wyższą wartość rocznego prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC, tj. dane z publikacji El-Serag 2011 (Tabela 38). Wpływ tego parametru na wyniki zbadano w analizie wrażliwości, w której przyjęto dane z badania Weinmann 2014.

Tabela 38.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne
Śmiertelność z powodu HCC	0,421

3.6.4. Przeszczep wątroby

W wyniku przeszukania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w bazie MEDLINE (por. rozdz. A.2.4) odnaleziono publikację Adam 2012 [71] opisującą dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*). Zgodnie z publikacją, rejestr ELTR obejmuje 95% wszystkich przeszczepów wątroby w Europie, jest więc zatem wysoce wiarygodnym i rzetelnym źródłem danych o przeszczepach. W niniejszej analizie śmiertelność po przeszczepie wątroby została zatem wyznaczona na podstawie danych zaczerpniętych bezpośrednio z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby [72].

ELTR raportuje dane ze 168 ośrodków transplantacyjnych z 31 państw europejskich (w tym 4 ośrodki z Polski) [72]. Od maja 1968 do grudnia 2015 zostały zebrane informacje o 137 863 przeszczepach (124 345 pacjentach), uwzględniając aspekty takie jak wskazanie do przeszczepu, zgodność grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynę zgonu lub odrzucenia przeszczepu, leczenie immunosupresyjne [72].

Strona internetowa ELTR prezentuje wyniki rejestru w postaci slajdów za okres od początku 1988 do końca 2015 roku. 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 rak wątrobowokomórkowy). W ciągu pierwszego roku od przeszczepu zmarło 18% biorców z marskością wątroby oraz 16% z nowotworem (Tabela 39). Na podstawie przeżycia 5-letniego wyznaczono roczną śmiertelność dla kolejnych lat, która wyniosła ona

4,6% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 6,9% dla pacjentów z nowotworem (Tabela 40).

Tabela 39.
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 40.
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%

Zgodnie z danymi Poltransplantu, częstszym wskazaniem do przeszczepu wątroby u pacjentów z WZW C jest marskość wątroby (por. rozdz. 3.5.4). Marskość wątroby jest jednocześnie znacznie częściej występującym powikłaniem WZW C, w porównaniu z HCC. Dlatego, w niniejszej analizie prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby przyjęto na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z przeszczepem wątroby z powodu nowotworu uwzględniono w analizie wrażliwości. Przyjęte w analizie wartości prawdopodobieństw przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Śmiertelność po LT (1. rok)	0,180	0,160
Śmiertelność po LT (kolejne lata)	0,046	0,069

3.6.5. Podsumowanie

Przyjęte w niniejszym modelu dane dotyczące śmiertelności zestawione są w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu

Parametr	Prawdopodobieństwo roczne (SE)
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)

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

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

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

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności wymienionych powyżej stanów zdrowia dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [73]. Wyszukiwanie było ukierunkowane na odnalezienie opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C. Szczegółowy opis przeszukania znajduje się w rozdziale A.2.3. Zastosowana strategia zwróciła 390 wyników, spośród których 18 zostało wybranych do analizy pełnotekstowej. Do dalszej analizy zakwalifikowano dwie publikacje: Thein 2005 [74] oraz McLernon 2008 [75]:

- Opracowanie Thein 2005 przedstawia przegląd prac oceniających jakość życia przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36. W celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano trzy opublikowane algorytmy mapowania w oparciu o wyniki SF-36.
- W przeglądzie systematycznym McLernon 2008 zaprezentowano badania raportujące użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobami wątroby. W przypadku tej pracy nie było konieczne stosowanie mapowania kwestionariuszy. W ramach przeglądu poszukiwano publikacji z okresu 1966–2006. Przeszukano następujące bazy informacji medycznych: MEDLINE [73], EMBASE [76], CINAHL [77] oraz Cochrane Library [78]. Wyniki dodatkowo uzupełniono o przegląd referencji. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C zostały określone w 10 spośród 217 odnalezionych badań [79–88].

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

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

Dodatkowo dokonano przeszukania bazy CEA Registry [89]. Szczegółowy opis przeszukania znajduje się w rozdziale A.2.3.

W poniższej tabeli (Tabela 43) przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionych źródeł danych, w tym badań odnalezionych w bazie CEAR, referencji z McLernon 2008 oraz wyników doszukania. Można wskazać dwie grupy badań różniących się pod względem przyjętej metodyki oceny użyteczności: starsze prace raportujące użyteczności oceniane przez ekspertów lub lekarzy (Tabela 44) oraz nowsze oceniające jakość życia wśród pacjentów (Tabela 45).

Tabela 43.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bennett 1997 [90]	Panel ekspercki	VAS, TTO
Bjornsson 2009 [91]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [82]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Dusheiko 1995 [87]	Panel ekspercki	VAS
Garcia-Contreras 2006 [92]	Panel ekspercki	Metoda delficka
Gutteling 2006 [88]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [93], Hsu 2011 [94]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Ishida 2004 [95]	Lekarze	Metoda delficka
Kim 1997 [96]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	–
McGarry 2012 [97]	Lekarze/Pacjenci	–
Patil 2001 [85]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	VAS
Po1 2015 [98]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 831)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Schwarzinger 2015 [99]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 357)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Shiell 1999 [100]	Pacjenci, eksperci	–
Sagmeister 2001 [101]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	TTO
Samp 2014 [102]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Sherman 2004 [83]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [81], Siebert 2003 [80]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , TVAS, ocena lekarzy

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Wong 1998 [86]	Lekarze prowadzący terapię WZW C	SG, TTO
Wright 2006 [84]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [103]	Pacjenci, eksperci	HUI-3
Younossi 2001 [79]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

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

Tabela 44.
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 oporne: 0,34 encefalopatia: 0,3 żyłaki przełyku 0,28	0,3	1. rok: 0,56; 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 oporne: 0,2 encefalopatia: 0,2 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,5; 1+: 0,6	0,2	1. rok: 0,7; 1+ lata: 0,8
Wong 1998	–	–	0,93		0,87		0,82	wodobrzusze reagujące: 0,75 wodobrzusze oporne: 0,52 encefalopatia: 0,53 krwawienie z żyłaków przełyku: 0,55	0,55	–
Younossi 1999	–	Spadek o 9%	0,82		0,82		0,78	0,65	0,25	1. rok: 0,50 1+ lata: 0,7
McGarry 2012	–	–		0,96			0,80	0,56	0,25	1. rok: 0,80 1+lata: 0,95

Tabela 45.
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 ^a , 0,56 ^b
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 ^a , 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)	łagodne: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–

a) HUI-2; b) HUI-3

Lekarze często dokonywali oceny użyteczności przy użyciu metody delfickiej lub innych metod, które nie są rekomendowane do stosowania w analizach kosztów-użyteczności [104]. W literaturze i wytycznych zaleca się, aby użyteczności wykorzystywane w analizach kosztów-użyteczności uzyskiwać przy uwzględnieniu preferencji populacji ogólnej [105, 106]. Zastosowanie bezpośrednich metod pomiaru (TTO, SG, VAS) w populacji chorych prowadzi często do wyższych wartości użyteczności od wartości uzyskanych w wyniku badań przeprowadzonych w reprezentatywnej grupie społeczeństwa [105, 107]. Pośredni pomiar użyteczności może być dokonany przy wykorzystaniu takich metod jak na przykład kwestionariusz EQ-5D. W metodach pośrednich pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza (bez oceny związanych z nim preferencji), a następnie na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej dokonywana jest ocena preferencji.

Ponieważ metody bezpośrednie wiążą się z ograniczeniami opisanymi powyżej, badania, które z nich korzystały nie zostały włączone do niniejszej analizy. W pozostałych odnalezionych publikacjach najczęstszymi kwestionariuszami wykorzystywanymi do pośredniej oceny użyteczności były EQ-5D oraz HUI2 i HUI3. Polskie wytyczne oceny technologii medycznych [6] rekomendują wykorzystywanie

kwestionariusza EQ-5D do uzyskania wartości użyteczności, dlatego w analizie uwzględniono jedynie publikacje uwzględniające tę metodę. Ponadto kwestionariusz EQ-5D ten zalecany jest przez NICE [106].

Spośród włączonych publikacji żadna nie wyszczególnia informacji na temat użyteczności we wszystkich rozważanych stanach. Najwięcej wspólnych stanów zdrowia z dostosowywanym modelem mają publikacje Wright 2006 [84], Chong 2003 [82] oraz poster Pol 2015 [98]. Publikacja Wright 2006 [84] obejmuje wszystkie stany, jednak stany F0 i F1 oraz F2 i F3 traktuje łącznie jako odpowiednio łagodne i umiarkowane przewlekłe WZW C. Publikacja Chong 2003 [82] natomiast nie rozróżnia stanów F0–3, dodatkowo w publikacji tej nie wprowadzono rozróżnienia między stanami „przeszczep wątroby” i „po przeszczepie wątroby”. Poster Pol 2015 traktuje łącznie stany F0-F1 oraz F3-F4, ponadto nie rozróżnia pacjentów z DC i HCC.

Publikacja Chong 2003 to badanie przeprowadzone w grupie 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. W pracy tej do pomiaru użyteczności zastosowano metodę VAS, a także kwestionariusze HUI3 i EQ-5D. Prezentowane są w niej użyteczności dla 7 stanów zdrowia (Tabela 46). Badanie Chong 2003 ma jednak ograniczoną wiarygodność ze względu na niewielką liczebność badanych grup – w zależności od stanu: od 9 do 44 osób.

Tabela 46.
Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003

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

Wright 2006 to raport HTA oceniający opłacalność terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z terapią objawową. Jest on częścią *NHS R&D HTA Programme*, który został powołany w 1993 roku, a jego celem było dostarczanie rzetelnych danych o wysokiej jakości, dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych, stosowanych w ramach usług publicznego systemu opieki zdrowotnej Wielkiej Brytanii. Ponadto, raport został opracowany jako odpowiedź na potrzebę stworzenia wytycznych postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłe WZW C. Użyteczności przedstawione w raporcie Wright 2006 zostały zaprezentowane z podziałem na łagodne oraz umiarkowane przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (por. Tabela 45). Oprócz tego, użyteczności stanów zdrowia z Wright 2006 uwzględniono we wniosku złożonym do NICE i dane te zostały uznane za wiarygodne [108].

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia prezentowane w publikacji Wright 2006 (Tabela 47).

Tabela 47.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006

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

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

W publikacji Wright 2006 wartości użyteczności dla łagodnej postaci włóknienia wątroby zostały wyznaczone w specjalnie w tym celu zaprojektowanym badaniu klinicznym. Badanie to zostało przeprowadzone na grupie 196 pacjentów. Połowa z tych pacjentów była aktywnie leczona, pozostali zaś należeli do grupy pacjentów nieotrzymujących terapii. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Wpływ leczenia na jakość życia został oceniony na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii. Dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia zostały wykorzystane do wyznaczenia wzrostu użyteczności związanej z uzyskaniem SVR. Uwzględniono wyniki uzyskane w całej badanej grupie.

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 [109], 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.

Publikacja Pol 2015 prezentowana w formie posteru opisuje badanie przeprowadzone w Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech. W każdym kraju 60 lekarzy było proszonych o włączenie 10 kolejnych pacjentów ambulatoryjnych. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Ostatecznie

do badania włączono 831 pacjentów. Do wyznaczenia użyteczności zastosowano zestaw francuskich norm użyteczności dla kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.
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

Pozostałe odnalezione publikacje dotyczące użyteczności (Bjornsson 2009, Samp 2014 oraz Siebert 2001 i Siebert 2003) uwzględniają znacznie mniej stanów zdrowia rozważanych w dostosowywanym modelu ekonomicznym. W odnalezionych badaniach wykorzystujących EQ-5D, stan odpowiedzi na leczenie (SVR) wiązał się z wartościami użyteczności od 0,72 do 0,873. Użyteczność przewlekłego WZW C w stadium włóknienia F0–F3 wynosiła 0,76–0,83 dla łagodnego i 0,66–0,81 dla umiarkowanego przewlekłego WZW C. Największa różnica w użytecznościach między SVR i przewlekłym WZW C występowała w badaniu 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. W obu publikacjach były one porównywalne z przyjętymi w nich 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.

Spośród trzech publikacji zawierających użyteczności dla prawie wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w dostosowywanym modelu – Wright 2006, Chong 2003 i Pol 2013, 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 [40, 110, 111] 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. Ze względu na brak pełnej publikacji badania, możliwość określenia szczegółowej metodyki wyznaczenia użyteczności jest ograniczona. Wyniki Chong 2003 oraz Pol 2015 uwzględniono jako warianty analizy wrażliwości (Tabela 49). Ze względu na rozważaną w niniejszej analizie populację pacjentów bez marskości wątroby, użyteczność stanu zdrowia „Wyrównana marskość wątroby (F4) – SVR” nie została uwzględniona.

Tabela 49.
Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stany zdrowia	Analiza podstawowa – Wright 2006 (SE ^a)	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 (0,031)	0,76	0,78
Włóknienie wątroby w stadium F3 – brak SVR	0,66 (0,031)	0,76	0,67
Włóknienie wątroby w stadium F4 (wyrównana marskość wątroby)	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

a) na podstawie MONARCH Technical Report [44],

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

W Polsce leczenie WZW C finansowane jest w ramach programów lekowych: *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)*. [3]

W ramach programu B.2 refundowane są:

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

W ramach programu B.71 refundowane są:

- dazabuwir (genotyp 1),
- ombitaswir+parytaprewir+rytonawir (genotypy 1 i 4),
- daklataswir (genotyp 1b),
- sofosbuwir (genotypy 2,3,4,5,6),
- sofosbuwir+ledipaswir (genotyp 1).



Tabela 50.
Cena daklataswiru

Substancja czynna	Nazwa	Dawka [mg]	Liczba tabl.	Urzędowa cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za tabletkę
Bez uwzględnienia RSS								
Daklataswir	Daklinza	60	28	████████	████████	████████	████████	████████
Z uwzględnieniem RSS								
Daklataswir	Daklinza	60	28	████████	████████	████████	████████	████████

a) VAT – 8%, b) marża – 5%

W ramach niniejszej analizy poza kosztami daklataswiru, uwzględniono koszty sofosbuwiru, interferonu pegylowanego oraz rybawiryny. Ze względu na specyfikę programów lekowych, całkowite koszty terapii ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki). W analizie bez uwzględnienia RSS uwzględniono ceny urzędowe refundowanych leków przeciwwirusowych zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku [3] (Tabela 51).

Tabela 51.
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
Peginterferonum 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
Peginterferonum 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
Ribavirinum	Copegus	400 mg	56 tabl. powl.	1 261,98 zł	1 325,08 zł	1 324,90 zł	0,06 zł / mg
		200 mg	168 tabl. powl.	1 893,02 zł	1 987,67 zł	1 987,34 zł	0,06 zł / mg
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 577,26 zł	1 656,12 zł	1 656,12 zł	0,06 zł / mg
Sofosbuvirum	Sovaldi	400 mg	28 szt.	62 640,00 zł	65 772,00 zł	65 772,00 zł	5,87 zł / mg

Analiza komunikatów DGL [10] dotyczących sprzedaży powyższych leków wskazuje na znacznie niższe rzeczywiste ceny preparatów 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 wariantach uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla terapii daklataswirem, koszty komparatorów oraz leków stosowanych w skojarzeniu z DCV przyjęto na podstawie komunikatów DGL za okres styczeń-wrzesień 2016 [10], natomiast w wariantach bez RSS przyjęto ich ceny wykazowe. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne.

W kolejnej tabeli (Tabela 52) przedstawiono koszty tygodniowej terapii pWZW C dla komparatorów. Dawkowanie poszczególnych leków przeciwwirusowych zostało określone zgodnie z programami lekowymi leczenia przewlekłego WZW C oraz charakterystykami produktów leczniczych [2, 4, 112–115]

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa były pokrywane przez producentów interferonów [116]. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową. Jednakże dane sprzedażowe dotyczące rybawiryny (por. rozdz. A.1) sugerują, iż pokrywanie kosztów rybawiryny jest nadal stosowane przez część producentów. Należy również zauważyć, że rybawiryna jest produkowana przez te same podmioty odpowiedzialne co interferon pegylowany. [113–115, 117] W analizie przyjęto, że w przypadku schematu zawierającego interferon pegylowany (SOF+PR), koszt rybawiryny jest równy 0 zł (koszt rybawiryny uwzględniony w kosztach rybawiryny), natomiast w przypadku schematów bez interferonu pegylowanego, koszt rybawiryny jest naliczany zgodnie z ceną wykazową (wariant bez RSS) lub komunikatem DGL (wariant z RSS).

W analizie podstawowej jako koszt peginterferonu przyjęto koszt tańszego z dostępnych preparatów tego leku – PegIFN α 2b. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla PegIFN α 2a przy założeniu dawki 180 μ g / tydz. Średnią dawkę rybawiryny wyznaczono na podstawie odsetka pacjentów poniżej i powyżej 75 kg m.c. z badania Bura 2012 (por. rozdz. 3.1.4)

Tabela 52.
Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt tygodniowej terapii	
		Zgodny z obwieszczeniem	Zgodne z komunikatem DGL
Peginterferon alfa-2a	180 μ g / tydz.	850,50 zł	758,54 zł
Peginterferon alfa-2b	1,5 μ g / kg m.c. / tydz. (dla 76 kg – 0,114 mg / tydz.)	711,02 zł	670,05 zł
Ribavirinum	Bez peginterferonu: <75 kg m.c – 1000 mg/dzień, \geq 75 kg m.c. – 1200 mg/dzień (średnia dawka 1110 mg / dzień)	459,44 zł	459,00 zł
	<75 kg m.c – 1000 mg/dzień, \geq 75 kg m.c. – 1200 mg/dzień w skojarzeniu z PegIFN α 2a 65–80 kg m.c. – 1000 mg/dzień w skojarzeniu z PegIFN α 2b w skojarzeniu z PegIFN α 2b	uwzględnione w kosztach interferonów	
Sofosbuvirum	1 x 400 mg/dzień	16 443,00 zł	4 220,89 zł
Daklatasvirum	1 x 60 mg/dzień	■	■

a) zgodnie z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli zestawiono całkowite koszty terapii dla rozważanych schematów leczenia (Tabela 53).

Tabela 53.
Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

Schemat	Długość terapii (tygodnie)	Koszt schematu	
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS
DCV+SOF	12	■	■
SOF+RBV	24	405 659 zł	112 317 zł

Schemat	Długość terapii (tygodnie)	Koszt schematu	
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS
SOF+PR	12	205 848 zł	58 691 zł
	24	411 696 zł	117 383 zł

3.8.2. Koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

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

Wysypka

W analizie przyjęto, że koszt leczenia wysypki to 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 [11] (Tabela 54).

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

Koszt opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku [3] (Tabela 55).

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.

Biegunka

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

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 [11] (Tabela 54).

Tabela 56.
Koszt wizyty specjalistycznej

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

Koszt opakowania tabletek z loperamidem zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28. grudnia 2016 r [3]. (Tabela 55).

Tabela 57.
Koszt loperamidu

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Loperamid WZF, 2 mg, 30 tabl.	5909990038220	5,17 zł	5,43 zł	7,56 zł	7,56 zł	3,78 zł

Całkowity koszt leczenia biegunki z perspektywy NFZ wynosi 38,78 zł, a z perspektywy wspólnej – 42,56 zł.

Nudności

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

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 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 [11] (Tabela 54).

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28. grudnia 2016 r. [3], w Polsce tetyloperazyna jest dostępna w postaci tabletek oraz w postaci czopków (Tabela 55). Charakterystyka produktu leczniczego [118, 119] nie podaje jednoznacznie czasu trwania leczenia oraz dawkowania, dlatego w analizie przyjęto średni koszt opakowania ważony danymi sprzedażowymi NFZ styczeń-wrzesień 2016 [10].

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 49,51 zł, a z perspektywy wspólnej – 55,72 zł.

Podsumowanie

Całkowite koszty leczenia uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 60). Ze względu na konstrukcję modelu, która wymaga wprowadzenia tygodniowego kosztu leczenia zdarzenia niepożądanego oraz ze względu na specyfikę leczenia wymienionych zdarzeń (jedna wizyta specjalistyczna wraz z jednym opakowaniem leku), poniższe koszty wprowadzono jako koszty tygodniowe, a czas trwania zdarzeń niepożądanych został ustawiony na 1 tydzień.

Tabela 60.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt	
	NFZ	NFZ+pacjent
Wysypka	37,22 zł	39,45 zł
Biegunka	38,78 zł	42,56 zł
Nudności	49,51 zł	55,72 zł

3.8.3. Koszty stanów zdrowia

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących stanów zdrowia:

- włóknienie wątroby w stadium F0 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F1 – SVR / brak SVR,
- włóknienie wątroby w stadium F2 – SVR / brak SVR,

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

W celu odnalezienia danych kosztowych dokonano przeszukania baz informacji medycznych PubMed [73], GBL [14] oraz stronę AOTMiT [15]. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania, w których autorzy wyznaczyli koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C w Polsce: Orlewska 2003 [120], Simon 2006 [121] i Kaczor 2012 [122–124]. Szczegóły dotyczące wyszukiwania danych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

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

W pracy Simon 2006 opisane są wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dla grupy 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. W przedstawionej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono również leki nier refundowane. 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 [84] uwzględnionym dla użyteczności, tj. łagodne włóknienie: F0-F1, umiarkowane włóknienie: F2-F3

Kaczor 2012 przedstawia wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, uzyskane na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, które zostało przeprowadzone wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. 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.

Koszty raportowane w powyższych publikacjach zostały zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do listopada 2016 roku [125]. 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	Łagodne: 863 zł	5 494 zł	Łagodne (bez SVR): 1 811 zł	Łagodne (bez SVR): 2 540 zł	
	Umiarkowane: 1 181 zł		Łagodne (z SVR): 376 zł	Łagodne (z SVR): 450 zł	
			Umiarkowane (bez SVR): 2 392 zł	Umiarkowane (bez SVR): 3 299 zł	
			Umiarkowane (z SVR): 489 zł	Umiarkowane (z SVR): 852 zł	
Marskość wątroby	16 137 zł	2 539 zł	Brak SVR: 3 440 zł SVR: 1 739 zł	Brak SVR: 5 321 zł SVR: 2 149 zł	
DC	Wodobrzusze	Reagujące	11 404 zł		
		Oporne	23 304 zł		
	Encefalopatia	1. rok	29 363 zł		
		Kolejne lata	33 525 zł		
	Krwawienie z żyłaków przełyku	1. rok	79 418 zł		
		Kolejne lata	23 407 zł		
	Średnia	1. rok	35 871 zł		
		Kolejne lata	22 910 zł		
			50 553 zł	11 475 zł	15 828 zł
	HCC	20 580 zł	52 279 zł	39 942 zł	41 464 zł
LT	Pierwszy rok: 234 122 zł Kolejne lata: 39 688 zł	Pierwszy rok: 265 642 zł Kolejne lata: 44 450 zł	Przeszczep: 217 760 zł Pierwszy rok: 30 198 zł Kolejne lata: 20 192 zł	Przeszczep: 217 760 zł Pierwszy rok: 32 622 zł Kolejne lata: 21 274 zł	

Koszty zaktualizowane przy pomocy wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do listopada 2016.

Koszty stanów zdrowia wyznaczone w publikacjach Simon 2006 i Orlewska 2003 są aktualne na zbliżony okres. Większość wartości kosztowych podanych w Orlewska 2003 jest wyższych niż w Simon 2006, za wyjątkiem kosztu marskości wątroby. Specyfika choroby sugeruje, iż koszty leczenia marskości wątroby powinny być wyższe w porównaniu do kosztów łagodniejszych stadiów włóknienia wątroby.

W analizach kosztów z innych państw [80, 84, 126–133] koszty stanów włóknienia i koszty marskości wątroby różniły się 2–6-krotnie, a koszty stanów marskość wątroby i HCC – nawet kilkudziesięciokrotnie. Na podstawie powyższych obserwacji koszty stanu marskość wątroby w badaniu Simon 2006 wydają się być zawyżone względem stanów F1–F3 oraz HCC. Koszty prezentowane w pracy Kaczor 2012 są

bardziej zbliżone do tych raportowanych w Orlewska 2003. Przyjęcie kosztów przedstawionych w Kaczor 2012 wydaje się być uzasadnione – koszty dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia są wyższe. Wartości raportowane w tej publikacji są również najnowszymi danymi odnalezionymi w ramach poszukiwań analiz kosztów, w szczególności uwzględniają dość aktualne zasady rozliczania świadczeń zdrowotnych, m.in. system JGP wprowadzony w 2008 roku.

Zgodnie z powyższym, w niniejszej analizie wykorzystano dane z badania Kaczor 2012 jako najbardziej aktualne i wiarygodne w kontekście rozważanego problemu (Tabela 62). Dane z badania Orlewska 2003 i Simon 2006 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Ze względu na rozważaną w niniejszej analizie populację pacjentów bez marskości wątroby, koszt stanu zdrowia „Wyrównana marskość wątroby (F4) – SVR” nie został uwzględniony.

Tabela 62.
Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Stan	NFZ	NFZ+pacjent
Zwłóknienie wątroby w stadium F0	SVR	376 zł
	Brak SVR	1 811 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F1	SVR	376 zł
	Brak SVR	1 811 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F2	SVR	376 zł
	Brak SVR	1 811 zł
Zwłóknienie wątroby w stadium F3	SVR	489 zł
	Brak SVR	2 392 zł
Wyrównana marskość wątroby (F4)	3 440 zł	5 321 zł
Niewyrównana marskość wątroby	11 474,88	15 827,97
Rak wątrobowokomórkowy	39 941,63	41 463,73
Przeszczep wątroby	217 760 zł	217 760 zł
Po przeszczepie wątroby	Pierwszy rok	30 198 zł
	Kolejne lata	20 192 zł

3.8.4. Koszty monitorowania i diagnostyki

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

Koszty rocznego ryczaftu za diagnostykę dla rozważanych terapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [9]. Roczny koszt monitorowania dla terapii zawierającej interferon wynosi 3 588 zł, natomiast dla terapii bezinterferonowej – 1 456 zł (Tabela 63). W analizie

przyjęto iż diagnostyka i monitorowanie dla terapii daklataswirem będzie wyceniona tak samo jak dla terapii bezinterferonowej.

Tabela 63.
Koszty monitorowania terapii

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

Koszt diagnostyki rozliczany jest jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty ryczałtu rocznego (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). [9]

Koszty diagnostyki dla odpowiedniego okresu naliczono proporcjonalnie do pobytu pacjenta w programie. Model uwzględnia 4-tygodniowe koszty monitorowania. Wartości zaimplementowane do modelu przedstawiono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie

	Koszt monitorowania / 4 tygodnie
Schematy zawierające interferon pegylowanym alfa (SOF+PR12, SOF+PR24)	276 zł
Schematy bezinterferonowe (DCV+SOF12, SOF+RBV24)	112 zł

4. WYNIKI

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

Populacje oraz porównania rozważane w analizie ekonomicznej wraz z odpowiadającymi im opcjami, które należy wybrać w pliku obliczeniowym modelu w celu przeprowadzenia symulacji, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Zestawienie porównań uwzględnionych w analizie

Interwencja	Komparator	Opcje modelu		
		Patient Population, Genotype	Treatment Arm	Control Arm
DCV+SOF12	SOF+RBV24	All Populations, Genotype 3	DCV+SOF12	SOF+RBV24
	SOF+PR12			SOF+PR12
	SOF+PR24			SOF+PR24

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne i rejestry pacjentów),
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej (randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne).

4.1. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

4.1.1. Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 96% dla terapii DCV+SOF12, 88% dla schematu SOF+PR12, 88% dla schematu SOF+PR24 i 85% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,19 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,30 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,16 LY, 0,16 LY i 0,24 LY (Tabela 66).

Tabela 66.
Wyniki kliniczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

Wynik	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
SVR	96%	88%	88%	85%	7%	7%	11%
QALY	10,73	10,55	10,53	10,44	0,19	0,20	0,30
LY^a	16,97	16,81	16,81	16,73	0,16	0,16	0,24

a) niedyskontowane

4.1.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV+SOF12 a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 67).

Tabela 67.
Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, z uwzględnieniem RSS

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty terapii	[REDACTED]	59 799 zł	119 319 zł	113 104 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	58 691 zł	117 383 zł	112 317 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	446 zł	1 104 zł	1 932 zł	784 zł	-658 zł	-1 486 zł	-338 zł
Koszty leczenia AE	1 zł	4 zł	4 zł	2 zł	-3 zł	-3 zł	-1 zł
Pozostałe koszty	8 292 zł	11 926 zł	11 991 zł	13 819 zł	-3 634 zł	-3 699 zł	-5 527 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	71 725 zł	131 310 zł	126 923 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty terapii	████████	59 800 zł	119 319 zł	113 104 zł	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	58 691 zł	117 383 zł	112 317 zł	████████	████████	████████
Koszty monitorowania	446 zł	1 104 zł	1 932 zł	784 zł	-658 zł	-1 486 zł	-338 zł
Koszty leczenia AE	2 zł	4 zł	4 zł	3 zł	-3 zł	-3 zł	-1 zł
Pozostałe koszty	11 513 zł	16 096 zł	16 178 zł	18 485 zł	-4 583 zł	-4 665 zł	-6 972 zł
Koszty całkowite	████████	75 896 zł	135 498 zł	131 589 zł	████████	████████	████████

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 68).

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na ██████████ zł z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – ██████████ odpowiednio (Tabela 68).

Tabela 68.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, z uwzględnieniem RSS

Wynik	DCV+SOF12 vs SOF+PR12	DCV+SOF12 vs SOF+PR24	DCV+SOF12 vs SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	████████	████████	████████
Progowa cena zbytu netto	████████	████████	████████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	████████	████████	████████
Progowa cena zbytu netto	████████	████████	████████

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki kosztów-użyteczności CUR oraz wyznaczonych na ich podstawie ceny progowe daklataswiru (Tabela 69)

Tabela 69.
Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS

Interwencja	CUR	Progowa cena zbytu netto dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego		
DCV+SOF12	██████	
SOF+PR12	██████	██████
SOF+PR24	██████	██████
SOF+RBV24	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DCV+SOF12	██████	
SOF+PR12	██████	██████
SOF+PR24	██████	██████
SOF+RBV24	██████	██████

4.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV+SOF12 a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio 127 338 zł i, -79 403 zł i -74 044 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 126 388 zł, -80 370 zł i -75 489 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 70).

Tabela 70.
Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, bez uwzględnienia RSS

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty terapii	337 928 zł	206 956 zł	413 633 zł	406 445 zł	130 972 zł	-75 705 zł	-68 517 zł
Koszty leków	337 481 zł	205 848 zł	411 696 zł	405 659 zł	131 633 zł	-74 216 zł	-68 178 zł
Koszty monitorowania	446 zł	1 104 zł	1 932 zł	784 zł	-658 zł	-1 486 zł	-338 zł
Koszty leczenia AE	1 zł	4 zł	4 zł	2 zł	-3 zł	-3 zł	-1 zł
Pozostałe koszty	8 292 zł	11 926 zł	11 991 zł	13 819 zł	-3 634 zł	-3 699 zł	-5 527 zł
Koszty całkowite	346 220 zł	218 882 zł	425 623 zł	420 264 zł	127 338 zł	-79 403 zł	-74 044 zł

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty terapii	337 928 zł	206 957 zł	413 633 zł	406 445 zł	130 971 zł	-75 705 zł	-68 517 zł
Koszty leków	337 481 zł	205 848 zł	411 696 zł	405 659 zł	131 633 zł	-74 216 zł	-68 178 zł
Koszty monitorowania	446 zł	1 104 zł	1 932 zł	784 zł	-658 zł	-1 486 zł	-338 zł
Koszty leczenia AE	2 zł	4 zł	4 zł	3 zł	-3 zł	-3 zł	-1 zł
Pozostałe koszty	11 513 zł	16 096 zł	16 178 zł	18 485 zł	-4 583 zł	-4 665 zł	-6 972 zł
Koszty całkowite	349 441 zł	223 053 zł	429 811 zł	424 930 zł	126 388 zł	-80 370 zł	-75 489 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 677 991 zł z perspektywy płatnika publicznego i 672 934 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 11 457,17 zł z perspektywy płatnika publicznego i 11 738,40 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 71).

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na 73 254,72 zł z perspektywy płatnika publicznego i 73 541,00 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – 75 287,89 zł i 75 715,61 zł odpowiednio (Tabela 71).

Tabela 71.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, bez uwzględnienia RSS

Wynik	DCV+SOF12 vs SOF+PR12	DCV+SOF12 vs SOF+PR24	DCV+SOF12 vs SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	677 991 zł	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje
Progowa cena zbytu netto	11 457,17 zł	73 254,72 zł	75 287,89 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	672 934 zł	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje
Progowa cena zbytu netto dla ICUR	11 738,40 zł	73 541,00 zł	75 715,61 zł

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki kosztów-użyteczności CUR oraz wyznaczonych na ich podstawie ceny progowe daklataswiru (Tabela 72).

Tabela 72.
Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS

Interwencja	CUR	Progowa cena zbytu netto dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego		
DCV+SOF12	32 253 zł	
SOF+PR12	20 754 zł	5 381,23 zł
SOF+PR24	40 414 zł	67 874,02 zł
SOF+RBV24	40 264 zł	67 399,35 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DCV+SOF12	32 553 zł	
SOF+PR12	21 149 zł	5 684,46 zł
SOF+PR24	40 811 zł	68 184,18 zł
SOF+RBV24	40 711 zł	67 866,37 zł

4.1. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

4.1.1. Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 97% dla terapii DCV+SOF12, 95% dla schematu SOF+PR12, 95% dla schematu SOF+PR24 i 89% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,05 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,07 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,05 LY, 0,05 LY i 0,16 LY (Tabela 73).

Tabela 73.
Wyniki kliniczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

Wynik	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
SVR	97%	95%	95%	89%	2%	2%	7%
QALY	10,76	10,71	10,69	10,56	0,05	0,07	0,20
LY ^a	16,99	16,95	16,95	16,83	0,05	0,05	0,16

a) niedyskontowane

4.1.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV+SOF12 a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 74).

Tabela 74.
Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, z uwzględnieniem RSS

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty terapii	[redacted]	58 730 zł	116 616 zł	111 709 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	57 617 zł	114 698 zł	110 916 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	448 zł	1 089 zł	1 894 zł	776 zł	-641 zł	-1 446 zł	-328 zł
Koszty leczenia AE	12 zł	24 zł	24 zł	17 zł	-12 zł	-12 zł	-5 zł
Pozostałe koszty	7 780 zł	8 843 zł	8 843 zł	11 436 zł	-1 063 zł	-1 063 zł	-3 655 zł
Koszty całkowite	[redacted]	67 573 zł	125 459 zł	123 144 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty terapii	[redacted]	58 732 zł	116 618 zł	111 710 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	57 617 zł	114 698 zł	110 916 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	448 zł	1 089 zł	1 894 zł	776 zł	-641 zł	-1 446 zł	-328 zł
Koszty leczenia AE	13 zł	26 zł	26 zł	19 zł	-13 zł	-13 zł	-6 zł
Pozostałe koszty	10 868 zł	12 208 zł	12 208 zł	15 478 zł	-1 341 zł	-1 341 zł	-4 611 zł
Koszty całkowite	[redacted]	70 941 zł	128 826 zł	127 188 zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na [redacted] perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 75).

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Progowa cena

zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio (Tabela 75).

Tabela 75.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, z uwzględnieniem RSS

Wynik	DCV+SOF12 vs SOF+PR12	DCV+SOF12 vs SOF+PR24	DCV+SOF12 vs SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki kosztów-użyteczności CUR oraz wyznaczonych na ich podstawie ceny progowe daklataswiru (Tabela 76).

Tabela 76.
Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS

Interwencja	CUR	Progowa cena zbytu netto dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego		
DCV+SOF12	[REDACTED]	
SOF+PR12	[REDACTED]	[REDACTED]
SOF+PR24	[REDACTED]	[REDACTED]
SOF+RBV24	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DCV+SOF12	[REDACTED]	
SOF+PR12	[REDACTED]	[REDACTED]
SOF+PR24	[REDACTED]	[REDACTED]
SOF+RBV24	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy DCV+SOF12 a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio 136 179 zł, -64 824 zł i -64 608 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 135 900 zł, -65 103 zł i -65 564 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 77).

Tabela 77.
Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, bez uwzględnienia RSS

	DCV+SOF12	SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24	Różnica DCV+SOF12 vs		
					SOF+PR12	SOF+PR24	SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego							
Całkowite koszty terapii	340 436 zł	203 194 zł	404 197 zł	401 388 zł	137 242 zł	-63 761 zł	-60 953 zł
Koszty leków	339 975 zł	202 081 zł	402 279 zł	400 596 zł	137 894 zł	-62 303 zł	-60 620 zł
Koszty monitorowania	448 zł	1 089 zł	1 894 zł	776 zł	-641 zł	-1 446 zł	-328 zł
Koszty leczenia AE	12 zł	24 zł	24 zł	17 zł	-12 zł	-12 zł	-5 zł
Pozostałe koszty	7 780 zł	8 843 zł	8 843 zł	11 436 zł	-1 063 zł	-1 063 zł	-3 655 zł
Koszty całkowite	348 216 zł	212 037 zł	413 040 zł	412 824 zł	136 179 zł	-64 824 zł	-64 608 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów							
Całkowite koszty terapii	340 437 zł	203 196 zł	404 199 zł	401 390 zł	137 241 zł	-63 762 zł	-60 953 zł
Koszty leków	339 975 zł	202 081 zł	402 279 zł	400 596 zł	137 894 zł	-62 303 zł	-60 620 zł
Koszty monitorowania	448 zł	1 089 zł	1 894 zł	776 zł	-641 zł	-1 446 zł	-328 zł
Koszty leczenia AE	13 zł	26 zł	26 zł	19 zł	-13 zł	-13 zł	-6 zł
Pozostałe koszty	10 868 zł	12 208 zł	12 208 zł	15 478 zł	-1 341 zł	-1 341 zł	-4 611 zł
Koszty całkowite	351 304 zł	215 405 zł	416 407 zł	416 868 zł	135 900 zł	-65 103 zł	-65 564 zł

Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii DCV+SOF12 zamiast SOF+PR12 wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 2 478 445 zł z perspektywy płatnika publicznego i 2 473 370 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Progowa cena zbytu netto została oszacowana na 4 004,63 zł z perspektywy płatnika publicznego i 4 086,61 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 78).

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Progowa cena zbytu netto dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR24 została oszacowana na 63 564,22 zł z perspektywy płatnika publicznego i 63 646,20 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a dla porównania z SOF+RBV24 – 68 595,56 zł i 68 876,46 zł odpowiednio (Tabela 78).

Tabela 78.
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, bez uwzględnienia RSS

Wynik	DCV+SOF12 vs SOF+PR12	DCV+SOF12 vs SOF+PR24	DCV+SOF12 vs SOF+RBV24
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR	2 478 445 zł	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje
Progowa cena zbytu netto	4 004,63 zł	63 564,22 zł	68 595,56 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów			
ICUR	2 473 370 zł	DCV+SOF12 dominuje	DCV+SOF12 dominuje
Progowa cena zbytu netto	4 086,61 zł	63 646,20 zł	68 876,46 zł

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki kosztów-użyteczności CUR oraz wyznaczonych na ich podstawie ceny progowe daklataswiru (Tabela 79).

Tabela 79.
Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS

Interwencja	CUR	Progowa cena zbytu netto dla DCV
Perspektywa płatnika publicznego		
DCV+SOF12	32 359 zł	
SOF+PR12	19 805 zł	2 224,87 zł
SOF+PR24	38 625 zł	61 753,91 zł
SOF+RBV24	39 092 zł	63 231,77 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
DCV+SOF12	32 646 zł	
SOF+PR12	20 120 zł	2 311,92 zł
SOF+PR24	38 940 zł	61 842,13 zł
SOF+RBV24	39 475 zł	63 535,27 zł

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- ceny interferonu pegylowanego alfa,
- kosztów stanu zdrowia,
- progresji włóknienia wątroby,
- prawdopodobieństwo wystąpienia HCC,
- śmiertelności pacjentów z HCC,
- śmiertelności pacjentów po przeszczepie wątroby,
- struktury włóknienia wątroby,
- wieku pacjentów
- użyteczności stanów zdrowia,
- bezpieczeństwa terapii.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 80). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 80.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Alternatywne scenariusze dla wariantów uwzględniających efektywność rzeczywistą oraz efektywność kliniczną			
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (dożywni)	20 lat	Zbadanie wpływu założeń dotyczących długości horyzontu czasowego na wyniki analizy
3	Koszty peginterferonu α (PegIFN α 2b)	Koszty PegIFN α 2a zamiast PegIFN α 2b	Drugi refundowany peginterferon α , droższy niż PegIFN α 2b
4a	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Kaczor 2012)	Na podstawie Simon 2006	Alternatywne polskie źródła danych kosztowych
4b		Na podstawie Orlewska 2003	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5	Progresja włóknienia wątroby (na podstawie Thein 2008)	Prawdopodobieństwa przejść z publikacji Thein 2008 przemnożone przez HR z badania Kanwal 2014	Uwzględnienie wyższego prawdopodobieństwa progresji u pacjentów z GT3
6	Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC (F4 → HCC: 0,033, DC → HCC: 0,068)	Prawdopodobieństwa przejść przy uwzględnieniu mnożnika z badania Kanwal 2014 (F4 → HCC: 0,047, DC → HCC: 0,098)	Uwzględnienie wyższego prawdopodobieństwa progresji u pacjentów z GT3
7	Śmiertelność pacjentów z HCC (0,421 – na podstawie El-Serag 2011)	0,258 (na podstawie Weinmann 2014)	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
8	Śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby (Pierwszy rok: 0,180 Kolejne lata: 0,046)	Pierwszy rok: 0,160 Kolejne lata: 0,069	Alternatywne dane z Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby
9	Struktura zwłóknienia wątroby (na podstawie Flisiak 2016)	Na podstawie badań Juszczak 20014, Juszczak 2005, Kołakowska 2008, Kaczor 2012, Kozielowicz 2015	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
10	Wiek pacjentów (52,4 lata – na podstawie Flisiak 2016)	na pozostałych odnalezionych badań: 43 lata	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
11a	Użyteczności (na podstawie Wright 2006)	Na podstawie Chong 2003	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w systematycznym przeszukaniu
11b		Na podstawie Pol 2015	
Alternatywne scenariusze dla wariantu uwzględniającego efektywność rzeczywistą			
12	Częstość zdarzeń niepożądanych – dane rzeczywiste (na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych)	Na podstawie randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych	Ze względu na ograniczone dane rzeczywiste dotyczące komparatora, uwzględniono dane z badań klinicznych

5.2. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 81.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	████	████	10,55	71 725	6 801	0,19	████	████	████	████
1	20,18	████	████	19,71	84 275	4 277	0,47	████	████	████	████
2	8,89	████	████	8,77	69 169	7 883	0,12	████	████	████	████
3	10,73	████	████	10,55	72 787	6 901	0,19	████	████	████	████
4a	10,73	████	████	10,55	84 445	8 007	0,19	████	████	████	████
4b	10,73	████	████	10,55	143 676	13 623	0,19	████	████	████	████
5	10,72	████	████	10,50	72 303	6 883	0,21	████	████	████	████
6	10,73	████	████	10,53	71 750	6 814	0,20	████	████	████	████
7	10,74	████	████	10,56	72 457	6 865	0,18	████	████	████	████
8	10,73	████	████	10,54	71 655	6 796	0,19	████	████	████	████
9	10,90	████	████	10,73	70 965	6 612	0,17	████	████	████	████
10	12,12	████	████	11,88	73 201	6 161	0,24	████	████	████	████
11a	11,91	████	████	11,74	71 725	6 108	0,17	████	████	████	████
11b	12,56	████	████	12,30	71 725	5 829	0,26	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
12	10,73	■	■	10,55	71 745	6 803	0,19	■	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	■	■	10,55	75 896	7 196	0,19	■	■	■	■
1	20,18	■	■	19,71	92 174	4 677	0,47	■	■	■	■
2	8,89	■	■	8,77	72 624	8 277	0,12	■	■	■	■
3	10,73	■	■	10,55	76 958	7 297	0,19	■	■	■	■
4a	10,73	■	■	10,55	84 445	8 007	0,19	■	■	■	■
4b	10,73	■	■	10,55	143 676	13 623	0,19	■	■	■	■
5	10,72	■	■	10,50	76 561	7 289	0,21	■	■	■	■
6	10,73	■	■	10,53	75 835	7 202	0,20	■	■	■	■
7	10,74	■	■	10,56	76 655	7 262	0,18	■	■	■	■
8	10,73	■	■	10,54	75 822	7 191	0,19	■	■	■	■
9	10,90	■	■	10,73	74 446	6 937	0,17	■	■	■	■
10	12,12	■	■	11,88	77 871	6 554	0,24	■	■	■	■
11a	11,91	■	■	11,74	75 896	6 463	0,17	■	■	■	■
11b	12,56	■	■	12,30	75 896	6 168	0,26	■	■	■	■
12	10,73	■	■	10,55	75 918	7 198	0,19	■	■	■	■

Tabela 82.
Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	█	█	10,53	131 310	12 468	0,20	█	█	█	█
1	20,18	█	█	19,69	143 939	7 312	0,49	█	█	█	█
2	8,89	█	█	8,76	128 736	14 695	0,13	█	█	█	█
3	10,73	█	█	10,53	133 433	12 670	0,20	█	█	█	█
4a	10,73	█	█	10,53	144 063	13 679	0,20	█	█	█	█
4b	10,73	█	█	10,53	203 242	19 298	0,20	█	█	█	█
5	10,72	█	█	10,49	131 894	12 575	0,23	█	█	█	█
6	10,73	█	█	10,51	131 335	12 491	0,21	█	█	█	█
7	10,74	█	█	10,54	132 050	12 528	0,20	█	█	█	█
8	10,73	█	█	10,53	131 238	12 464	0,20	█	█	█	█
9	10,90	█	█	10,72	130 545	12 180	0,19	█	█	█	█
10	12,12	█	█	11,87	132 793	11 191	0,26	█	█	█	█

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,91	████	████	11,73	131 310	11 198	0,19	████	████	████	████
11b	12,56	████	████	12,27	131 310	10 699	0,29	████	████	████	████
12	10,73	████	████	10,53	131 329	12 470	0,20	████	████	████	████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	████	████	10,53	135 498	12 866	0,20	████	████	████	████
1	20,18	████	████	19,69	151 871	7 715	0,49	████	████	████	████
2	8,89	████	████	8,76	132 206	15 091	0,13	████	████	████	████
3	10,73	████	████	10,53	137 621	13 067	0,20	████	████	████	████
4a	10,73	████	████	10,53	144 063	13 679	0,20	████	████	████	████
4b	10,73	████	████	10,53	203 243	19 298	0,20	████	████	████	████
5	10,72	████	████	10,49	136 170	12 983	0,23	████	████	████	████
6	10,73	████	████	10,51	135 436	12 881	0,21	████	████	████	████
7	10,74	████	████	10,54	136 265	12 928	0,20	████	████	████	████
8	10,73	████	████	10,53	135 423	12 861	0,20	████	████	████	████
9	10,90	████	████	10,72	134 042	12 506	0,19	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
10	12,12	█	█	11,87	137 482	11 586	0,26	█	█	█	█
11a	11,91	█	█	11,73	135 498	11 556	0,19	█	█	█	█
11b	12,56	█	█	12,27	135 498	11 040	0,29	█	█	█	█
12	10,73	█	█	10,53	135 519	12 868	0,20	█	█	█	█

Tabela 83.
Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	████	████	10,44	126 923	12 160	0,30	████	████	████	████
1	20,18	████	████	19,45	141 792	7 290	0,73	████	████	████	████
2	8,89	████	████	8,70	123 881	14 237	0,19	████	████	████	████
4a	10,73	████	████	10,44	140 609	13 471	0,30	████	████	████	████
4b	10,73	████	████	10,44	198 341	19 002	0,30	████	████	████	████
5	10,72	████	████	10,38	127 687	12 300	0,34	████	████	████	████
6	10,73	████	████	10,42	126 956	12 189	0,31	████	████	████	████
7	10,74	████	████	10,45	127 891	12 240	0,29	████	████	████	████
8	10,73	████	████	10,43	126 830	12 155	0,30	████	████	████	████
9	10,90	████	████	10,63	126 005	11 852	0,27	████	████	████	████
10	12,12	████	████	11,74	128 620	10 951	0,38	████	████	████	████
11a	11,91	████	████	11,64	126 923	10 904	0,28	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11b	12,56	████	████	12,15	126 923	10 450	0,42	████	████	████	████
12	10,73	████	████	10,44	126 938	12 162	0,30	████	████	████	████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	████	████	10,44	131 589	12 607	0,30	████	████	████	████
1	20,18	████	████	19,45	150 636	7 745	0,73	████	████	████	████
2	8,89	████	████	8,70	127 747	14 682	0,19	████	████	████	████
4a	10,73	████	████	10,44	140 609	13 471	0,30	████	████	████	████
4b	10,73	████	████	10,44	198 341	19 003	0,30	████	████	████	████
5	10,72	████	████	10,38	132 468	12 761	0,34	████	████	████	████
6	10,73	████	████	10,42	131 508	12 626	0,31	████	████	████	████
7	10,74	████	████	10,45	132 593	12 690	0,29	████	████	████	████
8	10,73	████	████	10,43	131 491	12 601	0,30	████	████	████	████
9	10,90	████	████	10,63	129 977	12 225	0,27	████	████	████	████
10	12,12	████	████	11,74	133 834	11 395	0,38	████	████	████	████
11a	11,91	████	████	11,64	131 589	11 305	0,28	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11b	12,56	85 319	6 792	12,15	131 589	10 834	0,42				
12	10,73	85 330	7 949	10,44	131 605	12 609	0,30				

5.2.2. Wyniki bez RSS

Tabela 84.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	346 220	32 253	10,55	218 882	20 754	0,19	127 338	677 991	11 457,17	5 381,23
1	20,18	354 319	17 562	19,71	231 432	11 744	0,47	122 888	261 868	23 609,93	7 176,81
2	8,89	344 595	38 751	8,77	216 325	24 655	0,12	128 270	1 083 380	8 508,86	4 815,43
3	10,73	346 220	32 253	10,55	220 556	20 912	0,19	125 664	669 079	11 952,80	5 885,69
4a	10,73	357 086	33 265	10,55	231 602	21 960	0,19	125 485	668 123	12 005,99	5 997,13
4b	10,73	419 194	39 051	10,55	290 833	27 576	0,19	128 362	683 441	11 154,07	5 457,55
5	10,72	346 440	32 323	10,50	219 459	20 893	0,21	126 980	592 572	12 582,05	5 658,64
6	10,73	346 229	32 273	10,53	218 907	20 789	0,20	127 322	642 116	11 864,80	5 452,28
7	10,74	346 499	32 269	10,56	219 614	20 806	0,18	126 885	694 822	11 391,13	5 486,33
8	10,73	346 193	32 253	10,54	218 811	20 752	0,19	127 382	673 045	11 499,89	5 377,10

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
9	10,90	345 765	31 708	10,73	218 122	20 324	0,17	127 643	740 802	10 769,74	5 173,73
10	12,12	347 273	28 646	11,88	220 358	18 546	0,24	126 915	525 984	13 640,89	5 677,29
11a	11,91	346 220	29 058	11,74	218 882	18 639	0,17	127 338	740 740	10 844,69	5 175,82
11b	12,56	346 220	27 563	12,30	218 882	17 789	0,26	127 338	496 236	14 105,34	5 578,71
12	10,73	346 230	32 254	10,55	218 902	20 756	0,19	127 329	677 941	11 459,91	5 384,08
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	349 441	32 553	10,55	223 053	21 149	0,19	126 388	672 934	11 738,40	5 684,46
1	20,18	360 406	17 864	19,71	239 331	12 145	0,47	121 075	258 004	24 146,80	7 769,38
2	8,89	347 261	39 051	8,77	219 780	25 049	0,12	127 480	1 076 710	8 742,72	5 063,09
3	10,73	349 441	32 553	10,55	224 727	21 308	0,19	124 714	664 022	12 234,04	6 188,92
4a	10,73	357 086	33 265	10,55	231 602	21 960	0,19	125 484	668 121	12 006,07	5 997,21
4b	10,73	419 195	39 051	10,55	290 833	27 576	0,19	128 361	683 439	11 154,15	5 457,63
5	10,72	349 694	32 626	10,50	223 717	21 298	0,21	125 977	587 888	12 879,24	5 981,55
6	10,73	349 418	32 570	10,53	222 992	21 177	0,20	126 426	637 595	12 130,22	5 740,48
7	10,74	349 730	32 570	10,56	223 812	21 204	0,18	125 918	689 528	11 677,35	5 794,06
8	10,73	349 413	32 553	10,54	222 979	21 147	0,19	126 434	668 039	11 780,44	5 679,79
9	10,90	348 300	31 940	10,73	221 602	20 648	0,17	126 697	735 316	11 049,65	5 470,18
10	12,12	350 898	28 945	11,88	225 028	18 939	0,24	125 871	521 654	13 950,24	6 014,72
11a	11,91	349 441	29 328	11,74	223 053	18 994	0,17	126 388	735 215	11 125,93	5 475,14
11b	12,56	349 441	27 820	12,30	223 053	18 128	0,26	126 388	492 535	14 386,57	5 885,70
12	10,73	349 453	32 554	10,55	223 075	21 151	0,19	126 378	672 880	11 741,40	5 687,58

Tabela 85.
Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	346 220	32 253	10,53	425 623	40 414	0,20	-79 403	DCV+SOF12 dominuje	73 254,72	67 874,02
1	20,18	354 319	17 562	19,69	438 253	22 262	0,49	-83 934	DCV+SOF12 dominuje	85 625,61	70 014,03
2	8,89	344 595	38 751	8,76	423 050	48 292	0,13	-78 455	DCV+SOF12 dominuje	70 253,50	67 055,74
3	10,73	346 220	32 253	10,53	428 971	40 732	0,20	-82 751	DCV+SOF12 dominuje	74 245,99	68 884,38
4a	10,73	357 086	33 265	10,53	438 376	41 625	0,20	-81 290	DCV+SOF12 dominuje	73 813,40	68 505,42
4b	10,73	419 194	39 051	10,53	497 556	47 244	0,20	-78 362	DCV+SOF12 dominuje	72 946,18	67 975,70
5	10,72	346 440	32 323	10,49	426 207	40 636	0,23	-79 767	DCV+SOF12 dominuje	74 399,79	68 319,39
6	10,73	346 229	32 273	10,51	425 649	40 482	0,21	-79 419	DCV+SOF12 dominuje	73 669,67	68 010,55
7	10,74	346 499	32 269	10,54	426 364	40 451	0,20	-79 865	DCV+SOF12 dominuje	73 187,50	67 949,47
8	10,73	346 193	32 253	10,53	425 552	40 416	0,20	-79 359	DCV+SOF12 dominuje	73 298,21	67 878,63
9	10,90	345 765	31 708	10,72	424 858	39 640	0,19	-79 093	DCV+SOF12 dominuje	72 546,28	67 547,69
10	12,12	347 273	28 646	11,87	427 107	35 995	0,26	-79 834	DCV+SOF12 dominuje	75 477,64	68 316,23

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,91	346 220	29 058	11,73	425 623	36 298	0,19	-79 403	DCV+SOF12 dominuje	72 732,53	67 481,04
11b	12,56	346 220	27 563	12,27	425 623	34 678	0,29	-79 403	DCV+SOF12 dominuje	76 509,77	68 397,80
12	10,73	346 230	32 254	10,53	425 643	40 416	0,20	-79 413	DCV+SOF12 dominuje	73 257,46	67 876,88
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	349 441	32 553	10,53	429 811	40 811	0,20	-80 370	DCV+SOF12 dominuje	73 541,00	68 184,18
1	20,18	360 406	17 864	19,69	446 185	22 665	0,49	-85 779	DCV+SOF12 dominuje	86 172,11	70 618,92
2	8,89	347 261	39 051	8,76	426 519	48 688	0,13	-79 259	DCV+SOF12 dominuje	70 491,55	67 309,29
3	10,73	349 441	32 553	10,53	433 159	41 129	0,20	-83 718	DCV+SOF12 dominuje	74 532,28	69 194,55
4a	10,73	357 086	33 265	10,53	438 377	41 625	0,20	-81 290	DCV+SOF12 dominuje	73 813,47	68 505,50
4b	10,73	419 195	39 051	10,53	497 556	47 244	0,20	-78 362	DCV+SOF12 dominuje	72 946,26	67 975,78
5	10,72	349 694	32 626	10,49	430 483	41 044	0,23	-80 789	DCV+SOF12 dominuje	74 702,31	68 649,65
6	10,73	349 418	32 570	10,51	429 749	40 872	0,21	-80 332	DCV+SOF12 dominuje	73 939,85	68 305,40
7	10,74	349 730	32 570	10,54	430 579	40 851	0,20	-80 849	DCV+SOF12 dominuje	73 478,86	68 264,22
8	10,73	349 413	32 553	10,53	429 736	40 813	0,20	-80 324	DCV+SOF12 dominuje	73 583,79	68 188,25
9	10,90	348 300	31 940	10,72	428 355	39 966	0,19	-80 056	DCV+SOF12 dominuje	72 831,21	67 850,67

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
10	12,12	350 898	28 945	11,87	431 796	36 390	0,26	-80 897	DCV+SOF12 dominuje	75 792,54	68 661,23
11a	11,91	349 441	29 328	11,73	429 811	36 655	0,19	-80 370	DCV+SOF12 dominuje	73 018,82	67 787,34
11b	12,56	349 441	27 820	12,27	429 811	35 019	0,29	-80 370	DCV+SOF12 dominuje	76 796,05	68 713,12
12	10,73	349 453	32 554	10,53	429 833	40 813	0,20	-80 380	DCV+SOF12 dominuje	73 544,00	68 187,31

Tabela 86.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,73	346 220	32 253	10,44	420 264	40 264	0,30	-74 044	DCV+SOF12 dominuje	75 287,89	67 399,35
1	20,18	354 319	17 562	19,45	435 133	22 371	0,73	-80 814	DCV+SOF12 dominuje	93 774,20	70 667,33
2	8,89	344 595	38 751	8,70	417 222	47 950	0,19	-72 627	DCV+SOF12 dominuje	70 803,04	66 155,82
4a	10,73	357 086	33 265	10,44	433 950	41 576	0,30	-76 864	DCV+SOF12 dominuje	76 122,74	68 349,47
4b	10,73	419 194	39 051	10,44	491 682	47 107	0,30	-72 487	DCV+SOF12 dominuje	74 826,83	67 539,78
5	10,72	346 440	32 323	10,38	421 028	40 557	0,34	-74 588	DCV+SOF12 dominuje	76 999,02	68 069,75
6	10,73	346 229	32 273	10,42	420 297	40 354	0,31	-74 068	DCV+SOF12 dominuje	75 907,96	67 604,55
7	10,74	346 499	32 269	10,45	421 233	40 314	0,29	-74 734	DCV+SOF12 dominuje	75 187,44	67 513,43
8	10,73	346 193	32 253	10,43	420 171	40 267	0,30	-73 978	DCV+SOF12 dominuje	75 352,88	67 406,21
9	10,90	345 765	31 708	10,63	419 346	39 443	0,27	-73 581	DCV+SOF12 dominuje	74 233,88	66 911,76
10	12,12	347 273	28 646	11,74	421 961	35 927	0,38	-74 687	DCV+SOF12 dominuje	78 609,69	68 073,88
11a	11,91	346 220	29 058	11,64	420 264	36 106	0,28	-74 044	DCV+SOF12 dominuje	74 453,38	66 802,02
11b	12,56	346 220	27 563	12,15	420 264	34 602	0,42	-74 044	DCV+SOF12 dominuje	79 852,77	68 116,64

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
12	10,73	346 230	32 254	10,44	420 279	40 266	0,30	-74 049	DCV+SOF12 dominuje	75 289,15	67 400,74
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,73	349 441	32 553	10,44	424 930	40 711	0,30	-75 489	DCV+SOF12 dominuje	75 715,61	67 866,37
1	20,18	360 406	17 864	19,45	443 978	22 826	0,73	-83 572	DCV+SOF12 dominuje	94 590,78	71 581,53
2	8,89	347 261	39 051	8,70	421 088	48 394	0,19	-73 828	DCV+SOF12 dominuje	71 158,69	66 536,63
4a	10,73	357 086	33 265	10,44	433 950	41 576	0,30	-76 864	DCV+SOF12 dominuje	76 122,77	68 349,50
4b	10,73	419 195	39 051	10,44	491 682	47 107	0,30	-72 487	DCV+SOF12 dominuje	74 826,86	67 539,81
5	10,72	349 694	32 626	10,38	425 809	41 018	0,34	-76 115	DCV+SOF12 dominuje	77 451,00	68 567,72
6	10,73	349 418	32 570	10,42	424 849	40 791	0,31	-75 431	DCV+SOF12 dominuje	76 311,63	68 048,69
7	10,74	349 730	32 570	10,45	425 934	40 764	0,29	-76 204	DCV+SOF12 dominuje	75 622,74	67 987,24
8	10,73	349 413	32 553	10,43	424 832	40 714	0,30	-75 419	DCV+SOF12 dominuje	75 779,55	67 872,43
9	10,90	348 300	31 940	10,63	423 318	39 817	0,27	-75 018	DCV+SOF12 dominuje	74 659,58	67 367,67
10	12,12	350 898	28 945	11,74	427 175	36 371	0,38	-76 276	DCV+SOF12 dominuje	79 080,18	68 594,08
11a	11,91	349 441	29 328	11,64	424 930	36 507	0,28	-75 489	DCV+SOF12 dominuje	74 881,09	67 262,40
11b	12,56	349 441	27 820	12,15	424 930	34 986	0,42	-75 489	DCV+SOF12 dominuje	80 280,49	68 591,62

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
12	10,73	349 453	32 554	10,44	424 946	40 713	0,30	-75 493	DCV+SOF12 dominuje	75 716,97	67 867,86

5.2.3. Podsumowanie

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki ma dyskontowanie (scenariusz 1 – ██████████ w zależności od perspektywy) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR ██████████ w zależności od perspektywy). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o ██████████

Brak uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 powoduje, iż wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki, podobnie jak w wariancie z RSS, ma dyskontowanie (scenariusz 1 – zmniejszanie ICUR o 61%) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR wyższy o 60%). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio 22% i 27%.

W przypadku porównania terapii DCV+SOF12 z terapiami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, dominacja DCV+SOF12 zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

5.3. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

5.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 87.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	████	████	10,71	67 573	6 312	0,05	████	████	████	████
1	20,24	████	████	20,10	76 348	3 798	0,14	████	████	████	████
2	8,91	████	████	8,87	65 808	7 415	0,03	████	████	████	████
3	10,76	████	████	10,71	68 616	6 409	0,05	████	████	████	████
4a	10,76	████	████	10,71	78 721	7 353	0,05	████	████	████	████
4b	10,76	████	████	10,71	140 393	13 113	0,05	████	████	████	████
5	10,75	████	████	10,69	67 848	6 349	0,06	████	████	████	████
6	10,76	████	████	10,70	67 585	6 318	0,06	████	████	████	████
7	10,76	████	████	10,71	67 921	6 342	0,05	████	████	████	████
8	10,76	████	████	10,70	67 540	6 309	0,06	████	████	████	████
9	10,93	████	████	10,88	67 072	6 166	0,05	████	████	████	████
10	12,16	████	████	12,09	68 691	5 683	0,07	████	████	████	████
11a	11,94	████	████	11,89	67 573	5 684	0,05	████	████	████	████
11b	12,60	████	████	12,52	67 573	5 396	0,08	████	████	████	████

Scenariusz z	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	■	■	10,71	70 941	6 626	0,05	■	■	■	■
1	20,24	■	■	20,10	82 712	4 114	0,14	■	■	■	■
2	8,91	■	■	8,87	68 595	7 729	0,03	■	■	■	■
3	10,76	■	■	10,71	71 983	6 724	0,05	■	■	■	■
4a	10,76	■	■	10,71	78 723	7 353	0,05	■	■	■	■
4b	10,76	■	■	10,71	140 395	13 114	0,05	■	■	■	■
5	10,75	■	■	10,69	71 257	6 668	0,06	■	■	■	■
6	10,76	■	■	10,70	70 912	6 629	0,06	■	■	■	■
7	10,76	■	■	10,71	71 301	6 657	0,05	■	■	■	■
8	10,76	■	■	10,70	70 906	6 624	0,06	■	■	■	■
9	10,93	■	■	10,88	69 753	6 412	0,05	■	■	■	■
10	12,16	■	■	12,09	72 477	5 997	0,07	■	■	■	■
11a	11,94	■	■	11,89	70 941	5 967	0,05	■	■	■	■
11b	12,60	■	■	12,52	70 941	5 665	0,08	■	■	■	■

Tabela 88.
Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	████	████	10,69	125 459	11 732	0,07	████	████	████	████
1	20,24	████	████	20,09	134 233	6 681	0,15	████	████	████	████
2	8,91	████	████	8,86	123 693	13 958	0,05	████	████	████	████
3	10,76	████	████	10,69	127 534	11 926	0,07	████	████	████	████
4a	10,76	████	████	10,69	136 607	12 775	0,07	████	████	████	████
4b	10,76	████	████	10,69	198 278	18 542	0,07	████	████	████	████
5	10,75	████	████	10,67	125 733	11 780	0,08	████	████	████	████
6	10,76	████	████	10,69	125 471	11 742	0,07	████	████	████	████
7	10,76	████	████	10,70	125 807	11 760	0,07	████	████	████	████
8	10,76	████	████	10,69	125 425	11 730	0,07	████	████	████	████
9	10,93	████	████	10,87	124 958	11 500	0,06	████	████	████	████
10	12,16	████	████	12,07	126 576	10 483	0,08	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,94	████	████	11,87	125 459	10 566	0,07	████	████	████	████
11b	12,60	████	████	12,49	125 459	10 041	0,10	████	████	████	████
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	████	████	10,69	128 826	12 047	0,07	████	████	████	████
1	20,24	████	████	20,09	140 597	6 998	0,15	████	████	████	████
2	8,91	████	████	8,86	126 480	14 272	0,05	████	████	████	████
3	10,76	████	████	10,69	130 901	12 241	0,07	████	████	████	████
4a	10,76	████	████	10,69	136 609	12 775	0,07	████	████	████	████
4b	10,76	████	████	10,69	198 281	18 542	0,07	████	████	████	████
5	10,75	████	████	10,67	129 142	12 100	0,08	████	████	████	████
6	10,76	████	████	10,69	128 797	12 053	0,07	████	████	████	████
7	10,76	████	████	10,70	129 187	12 076	0,07	████	████	████	████
8	10,76	████	████	10,69	128 791	12 045	0,07	████	████	████	████
9	10,93	████	████	10,87	127 638	11 746	0,06	████	████	████	████
10	12,16	████	████	12,07	130 362	10 797	0,08	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,94	■	■	11,87	128 826	10 850	0,07	■	■	■	■
11b	12,60	■	■	12,49	128 826	10 311	0,10	■	■	■	■

Tabela 89.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki z RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	████	████	10,56	123 144	11 661	0,20	████	████	████	████
1	20,24	████	████	19,76	135 094	6 838	0,48	████	████	████	████
2	8,91	████	████	8,78	120 713	13 751	0,13	████	████	████	████
4a	10,76	████	████	10,56	135 614	12 842	0,20	████	████	████	████
4b	10,76	████	████	10,56	195 233	18 488	0,20	████	████	████	████
5	10,75	████	████	10,52	123 674	11 755	0,23	████	████	████	████
6	10,76	████	████	10,54	123 167	11 680	0,21	████	████	████	████
7	10,76	████	████	10,57	123 815	11 716	0,20	████	████	████	████
8	10,76	████	████	10,56	123 080	11 657	0,20	████	████	████	████
9	10,93	████	████	10,74	122 426	11 395	0,18	████	████	████	████
10	12,16	████	████	11,90	124 563	10 465	0,25	████	████	████	████
11a	11,94	████	████	11,75	123 144	10 479	0,19	████	████	████	████
11b	12,60	████	████	12,31	123 144	10 002	0,28	████	████	████	████

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	■	■	10,56	127 188	12 044	0,20	■	■	■	■
1	20,24	■	■	19,76	142 750	7 225	0,48	■	■	■	■
2	8,91	■	■	8,78	124 063	14 133	0,13	■	■	■	■
4a	10,76	■	■	10,56	135 616	12 842	0,20	■	■	■	■
4b	10,76	■	■	10,56	195 235	18 488	0,20	■	■	■	■
5	10,75	■	■	10,52	127 798	12 147	0,23	■	■	■	■
6	10,76	■	■	10,54	127 132	12 057	0,21	■	■	■	■
7	10,76	■	■	10,57	127 884	12 101	0,20	■	■	■	■
8	10,76	■	■	10,56	127 120	12 040	0,20	■	■	■	■
9	10,93	■	■	10,74	125 780	11 707	0,18	■	■	■	■
10	12,16	■	■	11,90	129 094	10 846	0,25	■	■	■	■
11a	11,94	■	■	11,75	127 188	10 823	0,19	■	■	■	■
11b	12,60	■	■	12,31	127 188	10 330	0,28	■	■	■	■

5.3.2. Wyniki bez RSS

Tabela 90.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	348 216	32 359	10,71	212 037	19 805	0,05	136 179	2 478 445	4 004,63	2 224,87
1	20,24	355 688	17 572	20,10	220 812	10 983	0,14	134 877	982 462	7 533,80	2 730,92
2	8,91	346 723	38 918	8,87	210 271	23 694	0,03	136 451	3 939 472	3 148,44	2 066,08
3	10,76	348 216	32 359	10,71	213 680	19 959	0,05	134 536	2 448 540	4 487,63	2 710,34
4a	10,76	358 821	33 345	10,71	223 185	20 847	0,05	135 636	2 468 577	4 164,01	2 401,06
4b	10,76	421 335	39 154	10,71	284 856	26 607	0,05	136 478	2 483 895	3 916,61	2 246,70
5	10,75	348 386	32 413	10,69	212 311	19 869	0,06	136 074	2 170 622	4 331,30	2 301,86
6	10,76	348 223	32 375	10,70	212 049	19 821	0,06	136 174	2 347 510	4 123,01	2 244,31
7	10,76	348 431	32 372	10,71	212 385	19 831	0,05	136 046	2 546 562	3 985,46	2 255,38
8	10,76	348 195	32 359	10,70	212 004	19 804	0,06	136 191	2 459 755	4 017,04	2 223,56
9	10,93	347 804	31 824	10,88	211 536	19 445	0,05	136 268	2 703 359	3 805,01	2 166,90
10	12,16	349 210	28 725	12,09	213 155	17 636	0,07	136 055	1 927 425	4 638,79	2 307,27
11a	11,94	348 216	29 166	11,89	212 037	17 835	0,05	136 179	2 707 829	3 826,77	2 168,64
11b	12,60	348 216	27 642	12,52	212 037	16 933	0,08	136 179	1 814 027	4 773,66	2 278,64
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	351 304	32 646	10,71	215 405	20 120	0,05	135 900	2 473 370	4 086,61	2 311,92
1	20,24	361 521	17 860	20,10	227 176	11 300	0,14	134 345	978 591	7 690,01	2 899,90
2	8,91	349 278	39 204	8,87	213 059	24 008	0,03	136 219	3 932 772	3 216,66	2 137,50

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR12			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
3	10,76	351 304	32 646	10,71	217 048	20 273	0,05	134 257	2 443 464	4 569,61	2 797,40
4a	10,76	358 823	33 345	10,71	223 187	20 847	0,05	135 635	2 468 557	4 164,34	2 401,39
4b	10,76	421 336	39 154	10,71	284 859	26 607	0,05	136 477	2 483 875	3 916,94	2 247,03
5	10,75	351 500	32 703	10,69	215 720	20 188	0,06	135 779	2 165 922	4 417,91	2 394,35
6	10,76	351 287	32 660	10,70	215 376	20 132	0,06	135 911	2 342 972	4 200,39	2 326,99
7	10,76	351 528	32 660	10,71	215 765	20 146	0,05	135 762	2 541 250	4 068,88	2 343,76
8	10,76	351 283	32 646	10,70	215 369	20 119	0,06	135 913	2 454 730	4 098,82	2 310,46
9	10,93	350 207	32 044	10,88	214 217	19 692	0,05	135 990	2 697 853	3 886,60	2 252,15
10	12,16	352 689	29 011	12,09	216 941	17 949	0,07	135 748	1 923 081	4 728,93	2 403,91
11a	11,94	351 304	29 424	11,89	215 405	18 118	0,05	135 900	2 702 284	3 908,75	2 254,80
11b	12,60	351 304	27 888	12,52	215 405	17 202	0,08	135 900	1 810 312	4 855,64	2 366,55

Tabela 91.
Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	348 216	32 359	10,69	413 040	38 625	0,07	-64 824	DCV+SOF12 dominuje	63 564,22	61 753,91
1	20,24	355 688	17 572	20,09	421 814	20 994	0,15	-66 126	DCV+SOF12 dominuje	67 093,39	62 295,45
2	8,91	346 723	38 918	8,86	411 274	46 408	0,05	-64 551	DCV+SOF12 dominuje	62 708,03	61 550,93
3	10,76	348 216	32 359	10,69	416 311	38 931	0,07	-68 095	DCV+SOF12 dominuje	64 525,71	62 721,46
4a	10,76	358 821	33 345	10,69	424 188	39 668	0,07	-65 366	DCV+SOF12 dominuje	63 723,60	61 933,94
4b	10,76	421 335	39 154	10,69	485 859	45 435	0,07	-64 525	DCV+SOF12 dominuje	63 476,20	61 800,80
5	10,75	348 386	32 413	10,67	413 314	38 724	0,08	-64 929	DCV+SOF12 dominuje	63 890,89	61 874,77
6	10,76	348 223	32 375	10,69	413 052	38 655	0,07	-64 829	DCV+SOF12 dominuje	63 682,60	61 790,65
7	10,76	348 431	32 372	10,70	413 388	38 643	0,07	-64 957	DCV+SOF12 dominuje	63 545,04	61 775,96
8	10,76	348 195	32 359	10,69	413 006	38 626	0,07	-64 811	DCV+SOF12 dominuje	63 576,63	61 754,99
9	10,93	347 804	31 824	10,87	412 539	37 965	0,06	-64 735	DCV+SOF12 dominuje	63 355,37	61 661,29
10	12,16	349 210	28 725	12,07	414 158	34 301	0,08	-64 948	DCV+SOF12 dominuje	64 198,38	61 862,34

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,94	348 216	29 166	11,87	413 040	34 786	0,07	-64 824	DCV+SOF12 dominuje	63 493,94	61 659,05
11b	12,60	348 216	27 642	12,49	413 040	33 059	0,10	-64 824	DCV+SOF12 dominuje	64 927,38	61 990,28
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	351 304	32 646	10,69	416 407	38 940	0,07	-65 103	DCV+SOF12 dominuje	63 646,20	61 842,13
1	20,24	361 521	17 860	20,09	428 178	21 311	0,15	-66 657	DCV+SOF12 dominuje	67 249,60	62 465,61
2	8,91	349 278	39 204	8,86	414 061	46 723	0,05	-64 783	DCV+SOF12 dominuje	62 776,25	61 623,51
3	10,76	351 304	32 646	10,69	419 678	39 246	0,07	-68 374	DCV+SOF12 dominuje	64 607,69	62 809,68
4a	10,76	358 823	33 345	10,69	424 190	39 668	0,07	-65 367	DCV+SOF12 dominuje	63 723,93	61 934,28
4b	10,76	421 336	39 154	10,69	485 862	45 435	0,07	-64 526	DCV+SOF12 dominuje	63 476,53	61 801,14
5	10,75	351 500	32 703	10,67	416 723	39 044	0,08	-65 223	DCV+SOF12 dominuje	63 977,50	61 968,44
6	10,76	351 287	32 660	10,69	416 378	38 967	0,07	-65 092	DCV+SOF12 dominuje	63 759,98	61 874,48
7	10,76	351 528	32 660	10,70	416 768	38 959	0,07	-65 240	DCV+SOF12 dominuje	63 628,47	61 865,51
8	10,76	351 283	32 646	10,69	416 372	38 941	0,07	-65 090	DCV+SOF12 dominuje	63 658,40	61 843,04
9	10,93	350 207	32 044	10,87	415 219	38 211	0,06	-65 012	DCV+SOF12 dominuje	63 436,96	61 747,42
10	12,16	352 689	29 011	12,07	417 943	34 615	0,08	-65 254	DCV+SOF12 dominuje	64 288,52	61 960,13

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+PR24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
11a	11,94	351 304	29 424	11,87	416 407	35 070	0,07	-65 103	DCV+SOF12 dominuje	63 575,92	61 746,50
11b	12,60	351 304	27 888	12,49	416 407	33 328	0,10	-65 103	DCV+SOF12 dominuje	65 009,36	62 080,42

Tabela 92.

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki bez RSS

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego											
Podst	10,76	348 216	32 359	10,56	412 824	39 092	0,20	-64 608	DCV+SOF12 dominuje	68 595,56	63 231,77
1	20,24	355 688	17 572	19,76	424 774	21 499	0,48	-69 085	DCV+SOF12 dominuje	80 731,33	65 299,08
2	8,91	346 723	38 918	8,78	410 393	46 751	0,13	-63 671	DCV+SOF12 dominuje	65 651,38	62 448,39
4a	10,76	358 821	33 345	10,56	425 294	40 273	0,20	-66 473	DCV+SOF12 dominuje	69 143,62	63 849,50
4b	10,76	421 335	39 154	10,56	484 913	45 919	0,20	-63 579	DCV+SOF12 dominuje	68 292,89	63 331,87
5	10,75	348 386	32 413	10,52	413 354	39 288	0,23	-64 968	DCV+SOF12 dominuje	69 718,87	63 656,60
6	10,76	348 223	32 375	10,54	412 847	39 152	0,21	-64 624	DCV+SOF12 dominuje	69 002,62	63 361,10
7	10,76	348 431	32 372	10,57	413 495	39 127	0,20	-65 064	DCV+SOF12 dominuje	68 529,62	63 307,68
8	10,76	348 195	32 359	10,56	412 760	39 094	0,20	-64 564	DCV+SOF12 dominuje	68 638,23	63 235,71
9	10,93	347 804	31 824	10,74	412 106	38 357	0,18	-64 302	DCV+SOF12 dominuje	67 900,37	62 919,73
10	12,16	349 210	28 725	11,90	414 243	34 803	0,25	-65 034	DCV+SOF12 dominuje	70 776,24	63 654,01
11a	11,94	348 216	29 166	11,75	412 824	35 129	0,19	-64 608	DCV+SOF12 dominuje	68 085,72	62 860,14
11b	12,60	348 216	27 642	12,31	412 824	33 529	0,28	-64 608	DCV+SOF12 dominuje	71 802,13	63 730,52

Scenariusz	Całkowite – DCV+SOF12			Całkowite – SOF+RBV24			Inkrementalne				
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR	Cena progowa ICUR	Cena progowa CUR
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów											
Podst	10,76	351 304	32 646	10,56	416 868	39 475	0,20	-65 564	DCV+SOF12 dominuje	68 876,46	63 535,27
1	20,24	361 521	17 860	19,76	432 430	21 887	0,48	-70 909	DCV+SOF12 dominuje	81 267,51	65 890,37
2	8,91	349 278	39 204	8,78	413 743	47 133	0,13	-64 465	DCV+SOF12 dominuje	65 884,96	62 696,65
4a	10,76	358 823	33 345	10,56	425 296	40 273	0,20	-66 473	DCV+SOF12 dominuje	69 143,75	63 849,64
4b	10,76	421 336	39 154	10,56	484 915	45 919	0,20	-63 579	DCV+SOF12 dominuje	68 293,02	63 332,01
5	10,75	351 500	32 703	10,52	417 478	39 680	0,23	-65 978	DCV+SOF12 dominuje	70 015,70	63 979,62
6	10,76	351 287	32 660	10,54	416 812	39 528	0,21	-65 526	DCV+SOF12 dominuje	69 267,73	63 649,56
7	10,76	351 528	32 660	10,57	417 564	39 512	0,20	-66 037	DCV+SOF12 dominuje	68 815,49	63 615,68
8	10,76	351 283	32 646	10,56	416 800	39 477	0,20	-65 518	DCV+SOF12 dominuje	68 918,43	63 538,66
9	10,93	350 207	32 044	10,74	415 460	38 669	0,18	-65 253	DCV+SOF12 dominuje	68 179,94	63 216,26
10	12,16	352 689	29 011	11,90	418 774	35 183	0,25	-66 085	DCV+SOF12 dominuje	71 085,21	63 991,46
11a	11,94	351 304	29 424	11,75	416 868	35 473	0,19	-65 564	DCV+SOF12 dominuje	68 366,62	63 159,99
11b	12,60	351 304	27 888	12,31	416 868	33 857	0,28	-65 564	DCV+SOF12 dominuje	72 083,03	64 038,90

5.3.1. Podsumowanie

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności za wyjątkiem scenariusza 1 (zmiana dyskontowania), w którym wartość ICUR [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat spowodował wzrost wartości ICUR o [REDACTED]. Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio [REDACTED].

Brak uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 powoduje, iż wszystkie wartości ICUR uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki, podobnie jak w wariancie z RSS, ma dyskontowanie (scenariusz 1 – zmniejszanie ICUR o 60%) oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 20 lat (scenariusz 2 – ICUR wyższy o 59%). Obniżenie początkowego wieku pacjentów (scenariusz 10) lub uwzględnienie zestawu użyteczności z badania Pol 2015 (scenariusz 11b) powoduje obniżenie współczynnika ICUR o odpowiednio 22% i 27%.

W przypadku porównania terapii DCV+SOF12 z terapiami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, dominacja DCV+SOF12 zostaje zachowana we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.

6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

6.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Porównanie z SOF+PR12

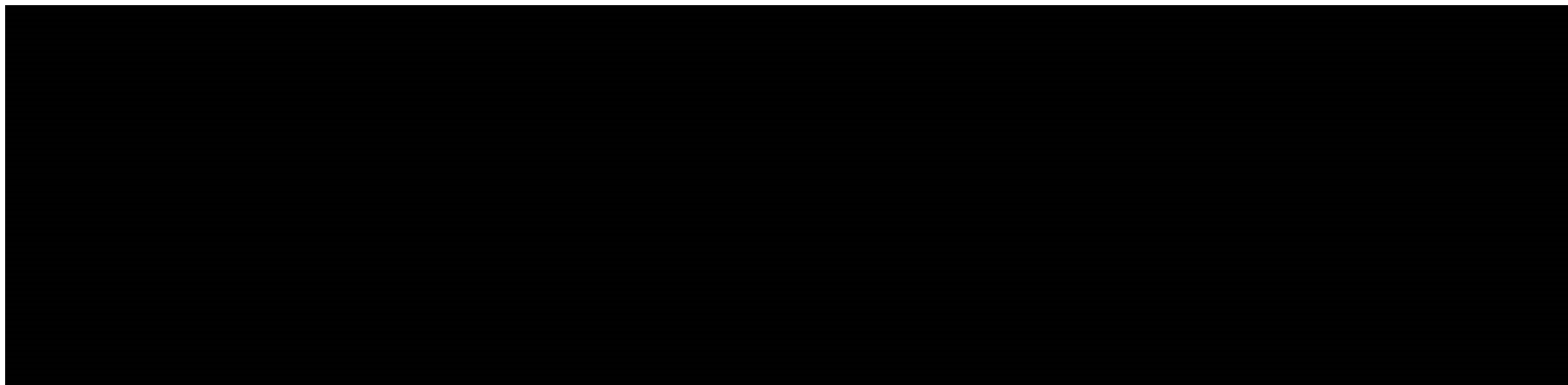
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 1, Wykres 2).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOWANE] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDAKTOWANE] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOWANE] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

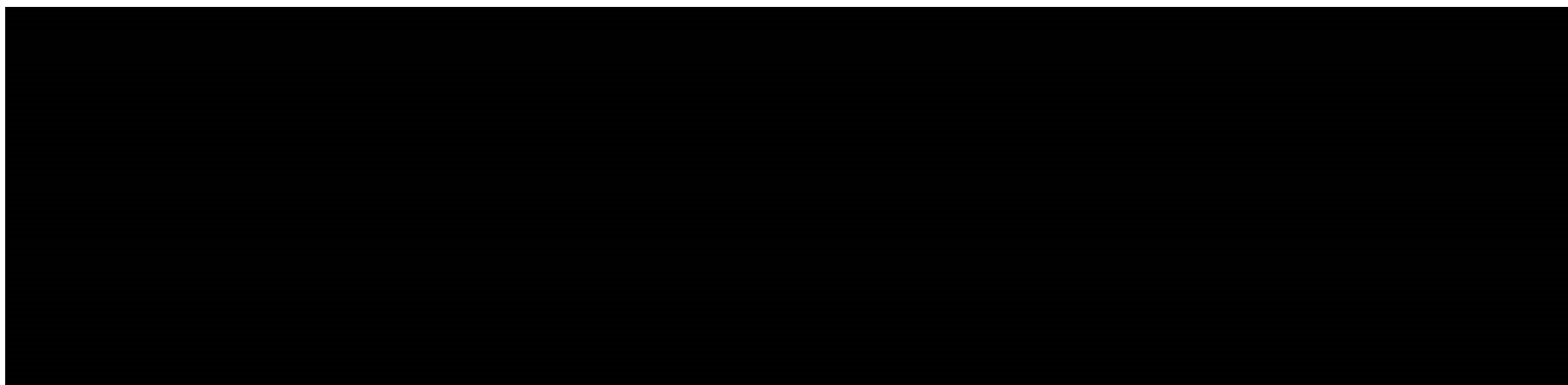
Wykres 1.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 2.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z SOF+PR24

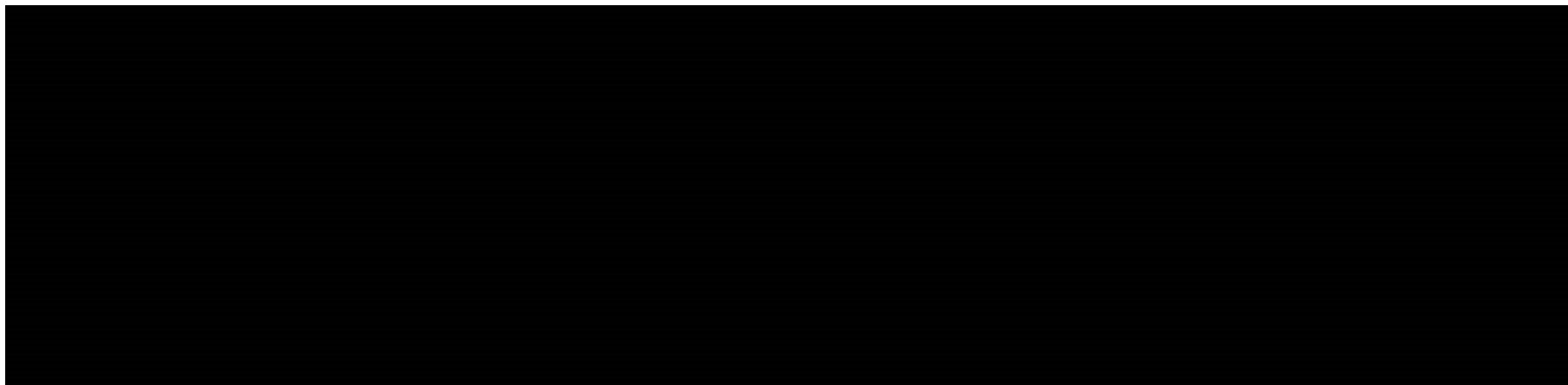
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 3, Wykres 4).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

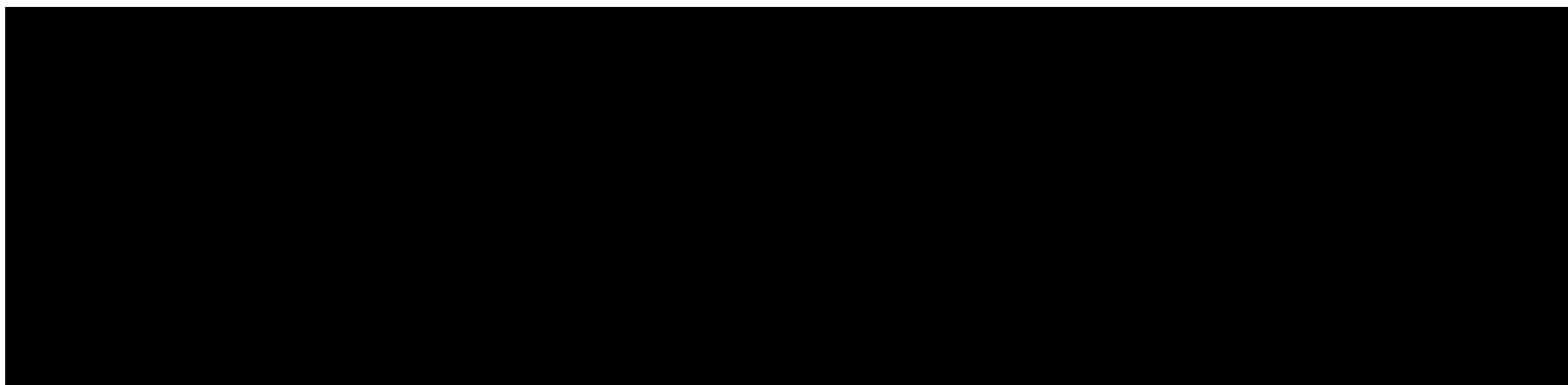
Wykres 3.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 4.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z SOF+RBV24

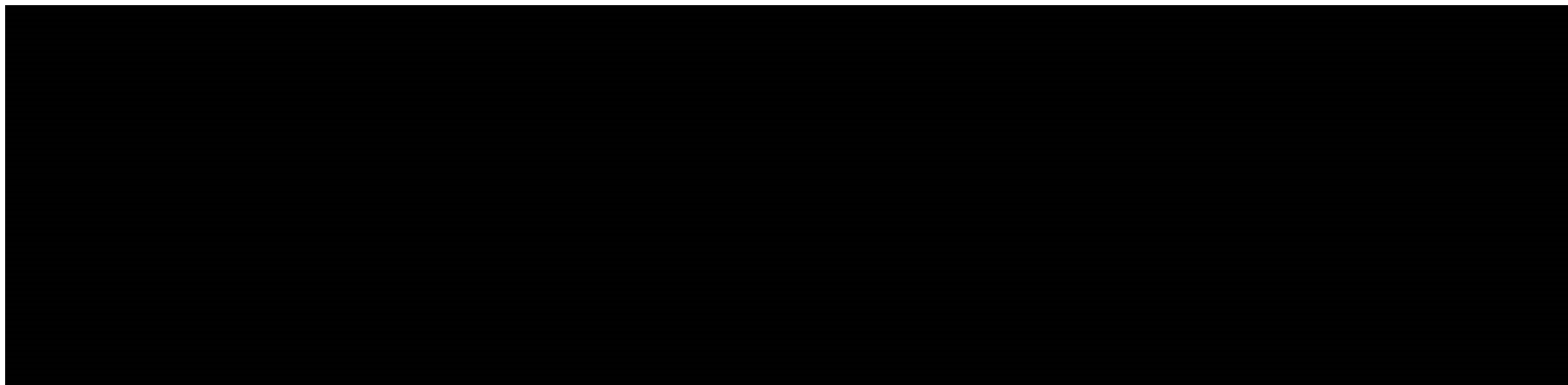
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 5, Wykres 6).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

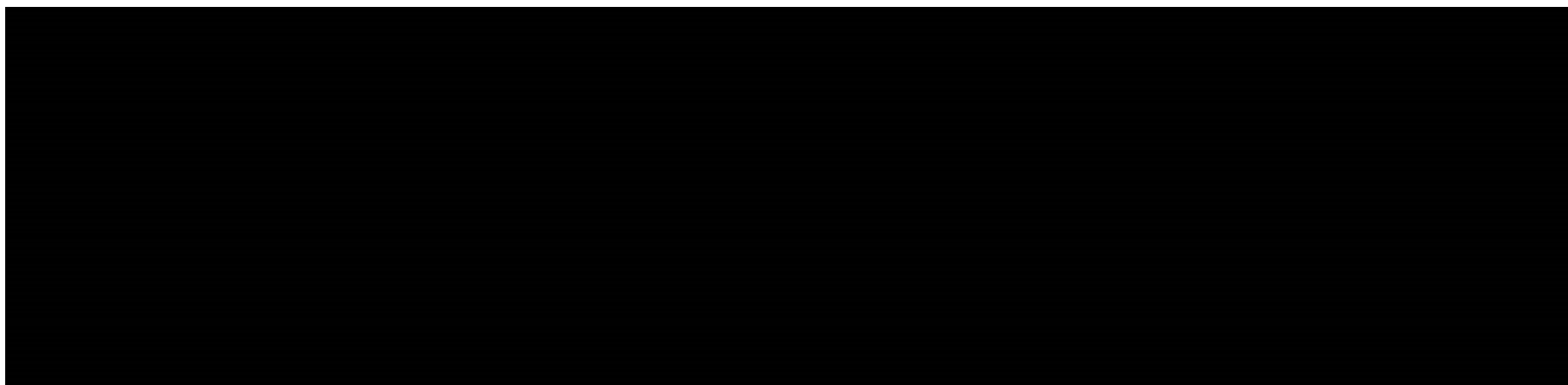
Wykres 5.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 6.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



6.1.2. Wyniki bez RSS

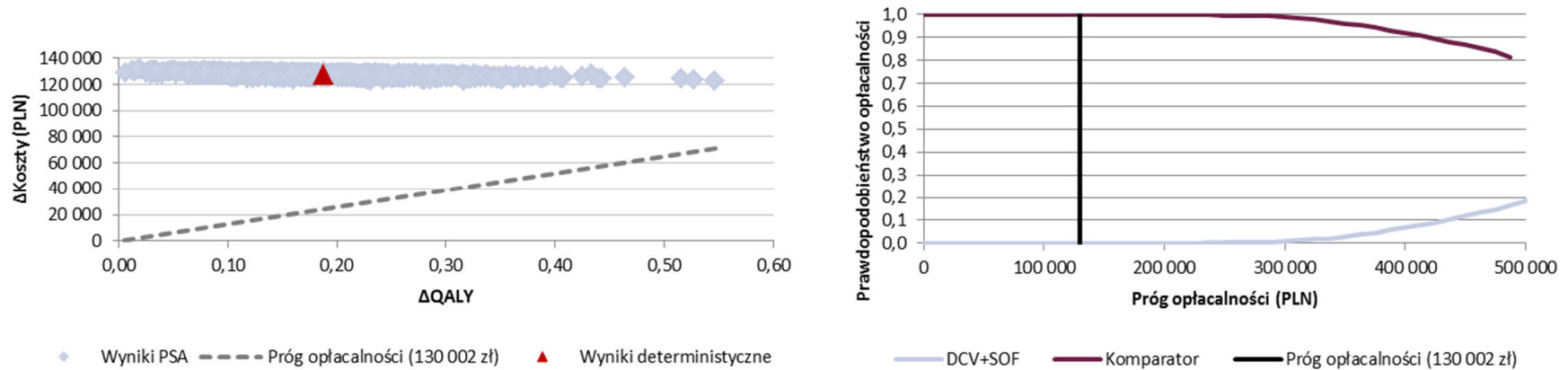
Porównanie z SOF+PR12

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 7, Wykres 8).

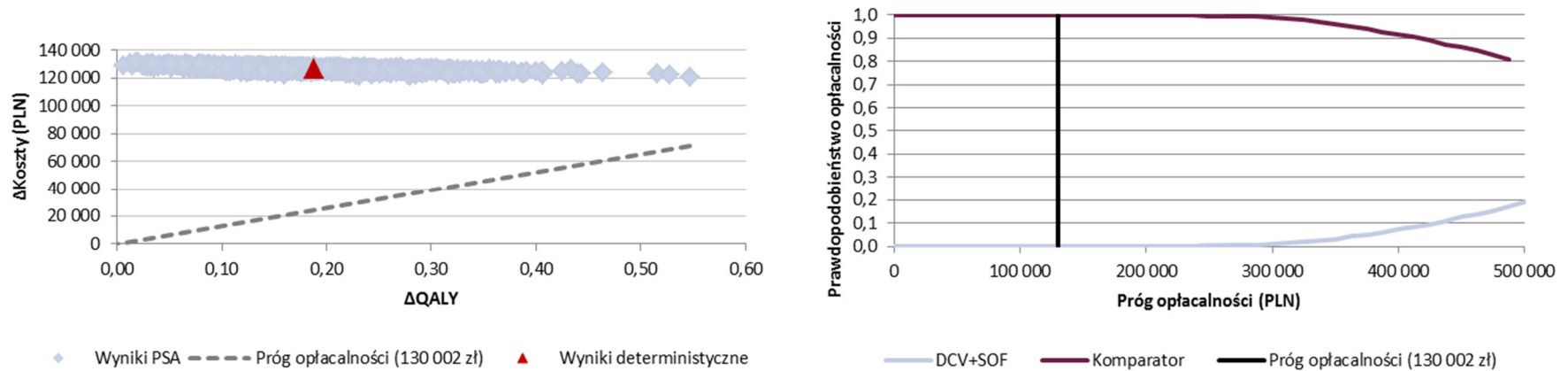
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Wykres 7.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 8.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



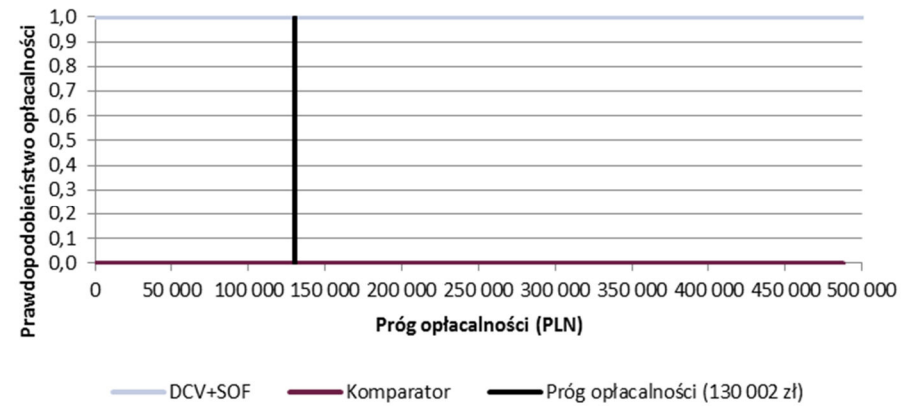
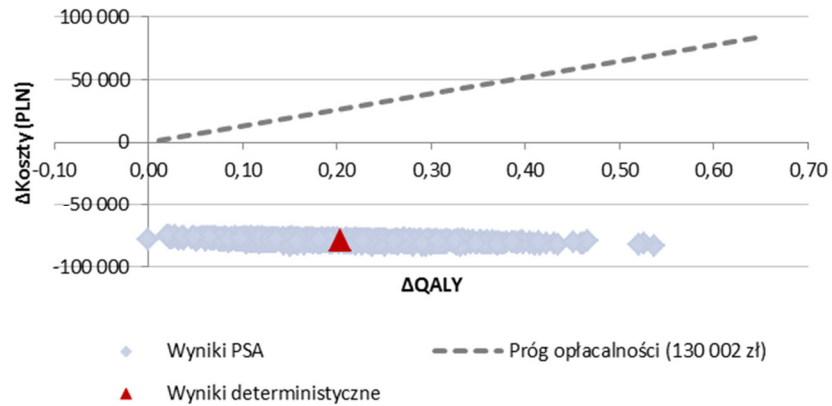
Porównanie z SOF+PR24

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 9, Wykres 10).

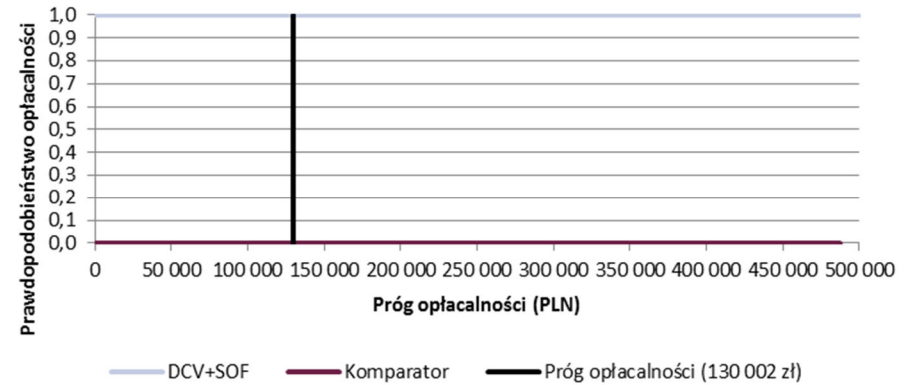
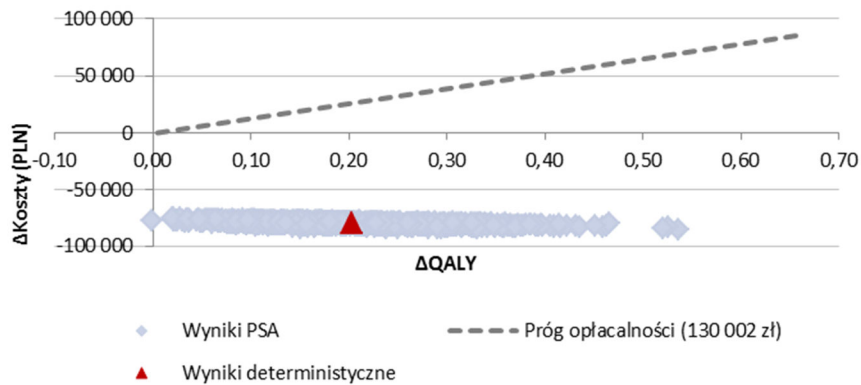
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,9% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,9% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Wykres 9.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 10.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



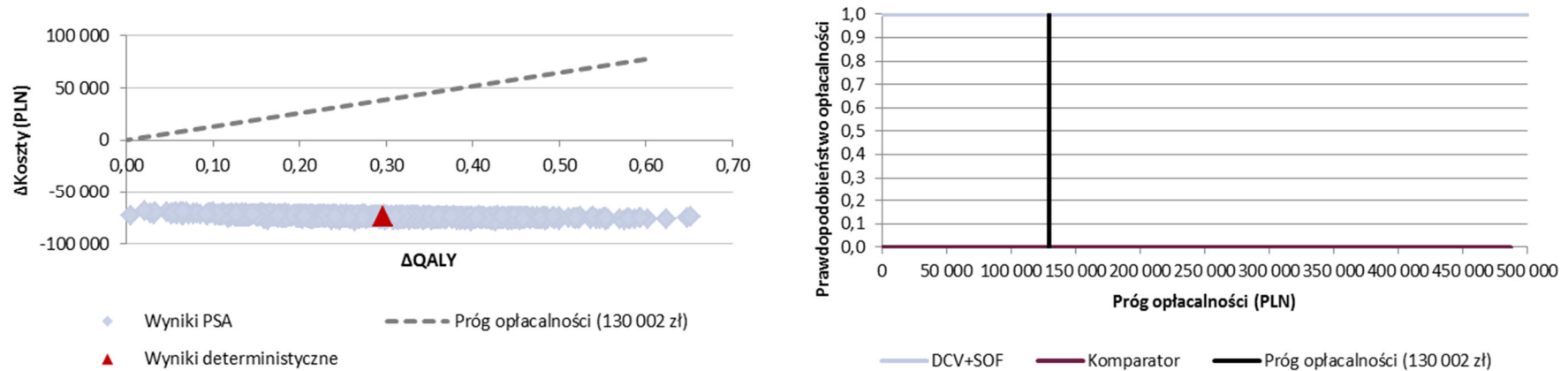
Porównanie z SOF+RBV24

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 11, Wykres 12).

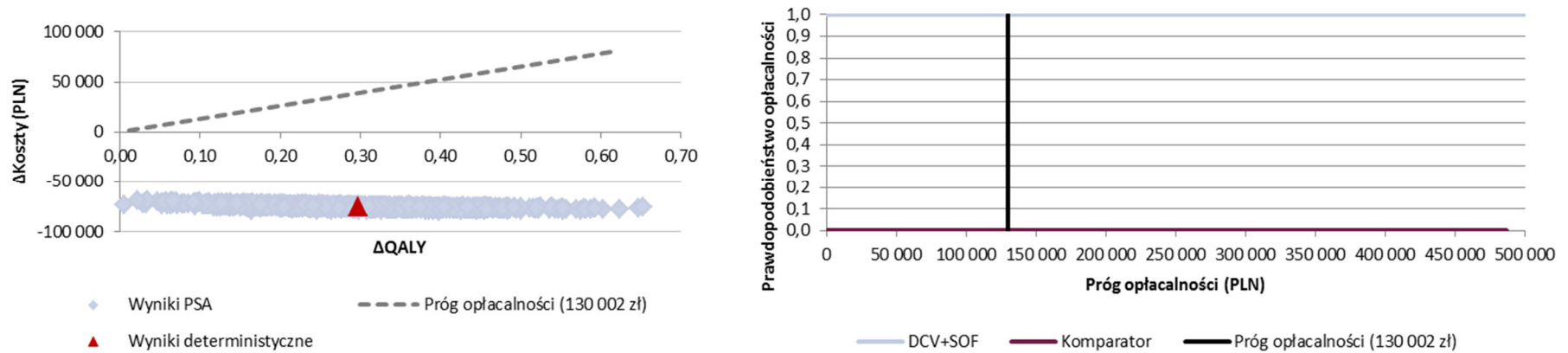
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

Wykres 11.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 12.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



6.2. Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Porównanie z SOF+PR12

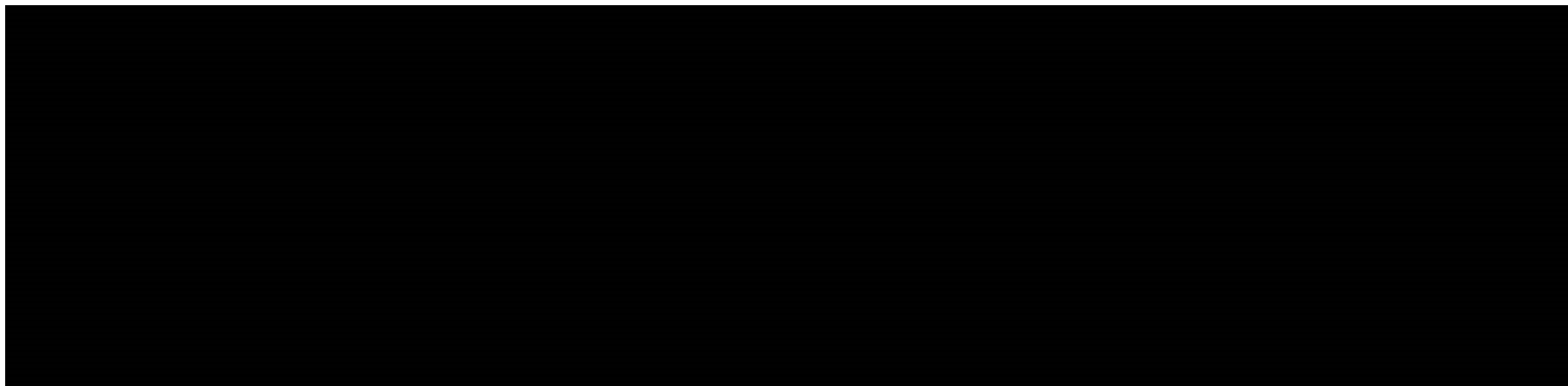
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 13, Wykres 14).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

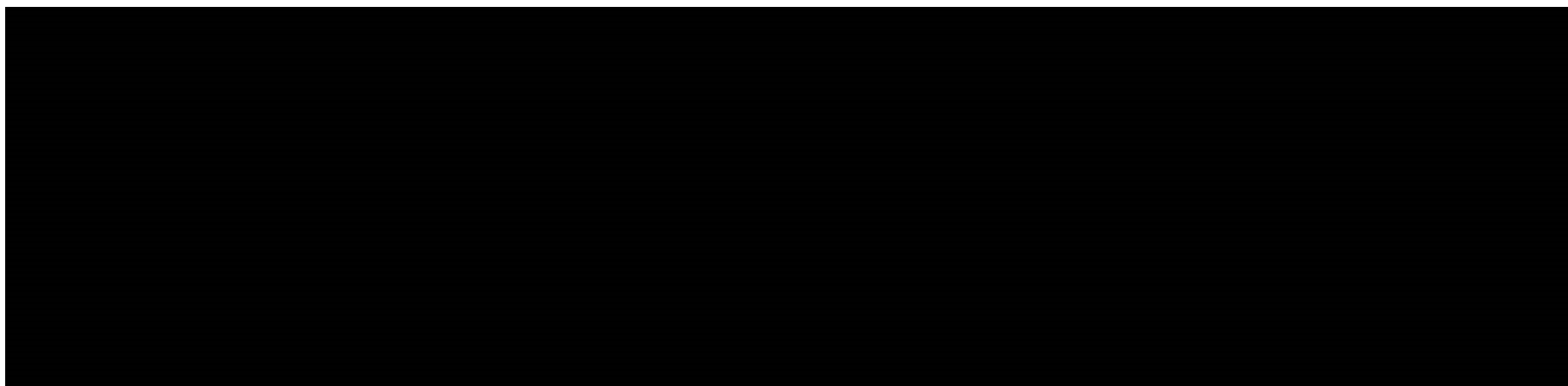
Wykres 13.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 14.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z SOF+PR24

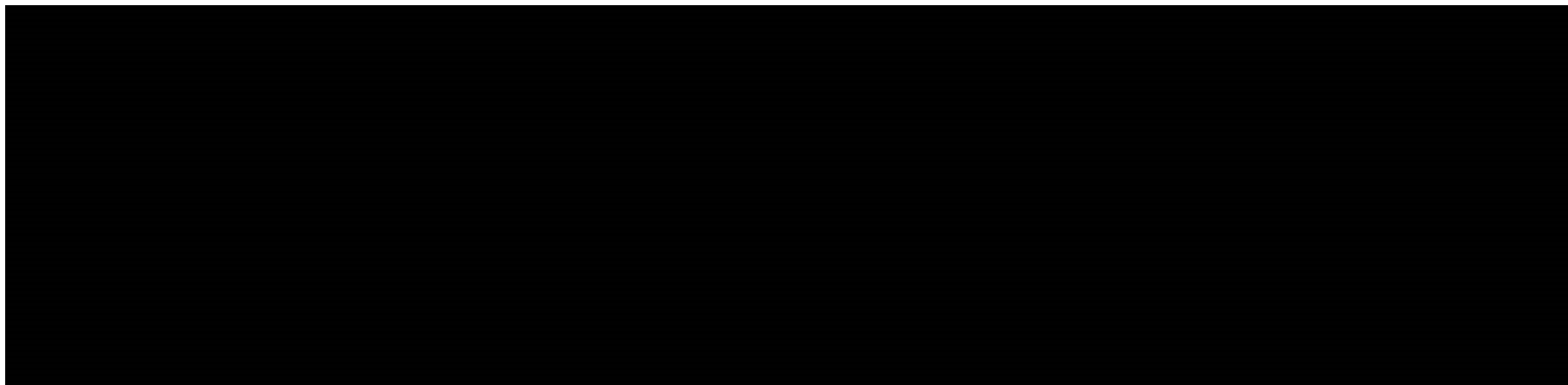
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 15, Wykres 16).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDACTED] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

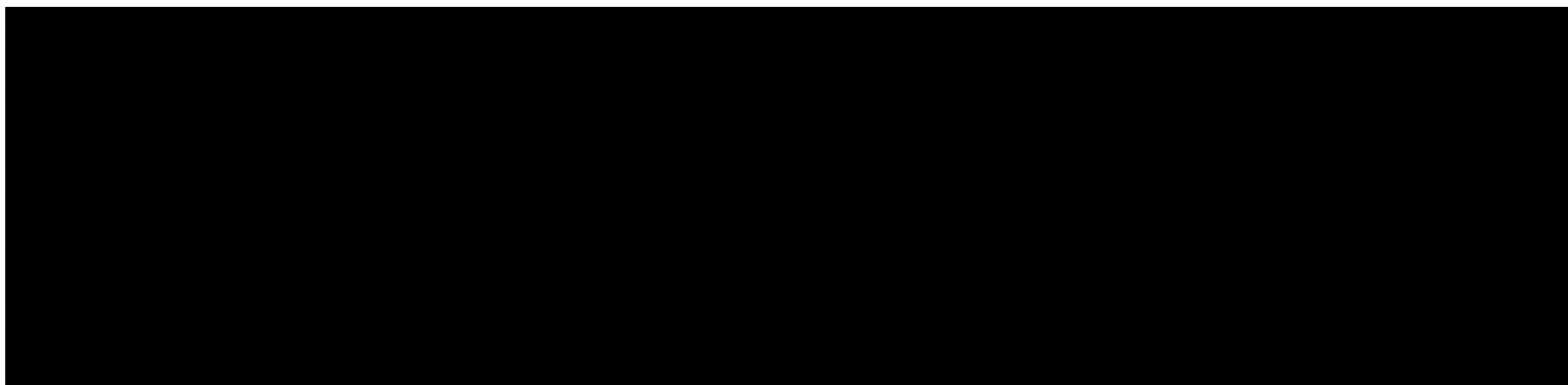
Wykres 15.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 16.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



Porównanie z SOF+RBV24

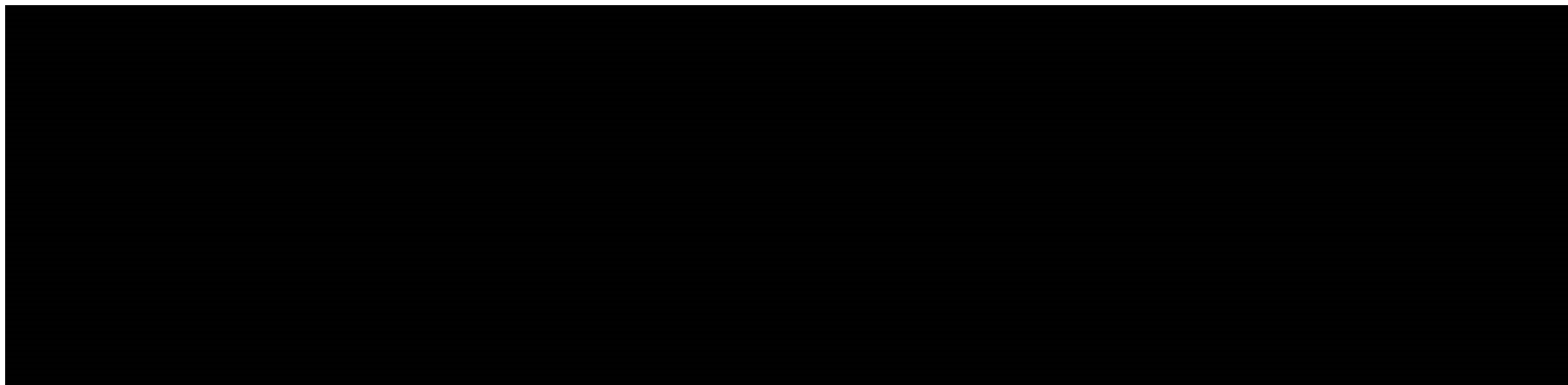
Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 17, Wykres 18).

Z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOWANE] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDAKTOWANE] spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. [REDAKTOWANE] wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

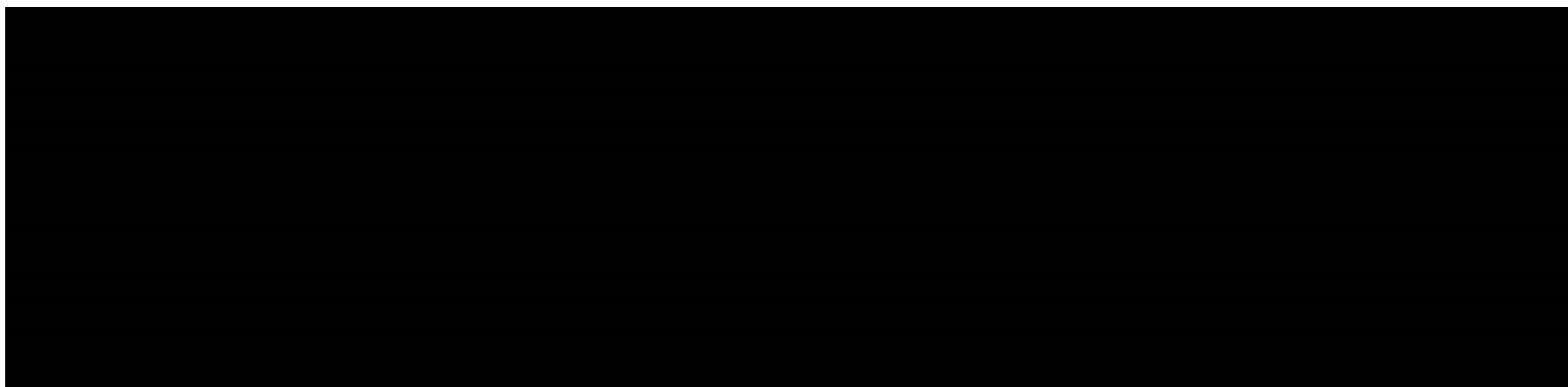
Wykres 17.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 18.

Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS



6.2.2. Wyniki bez RSS

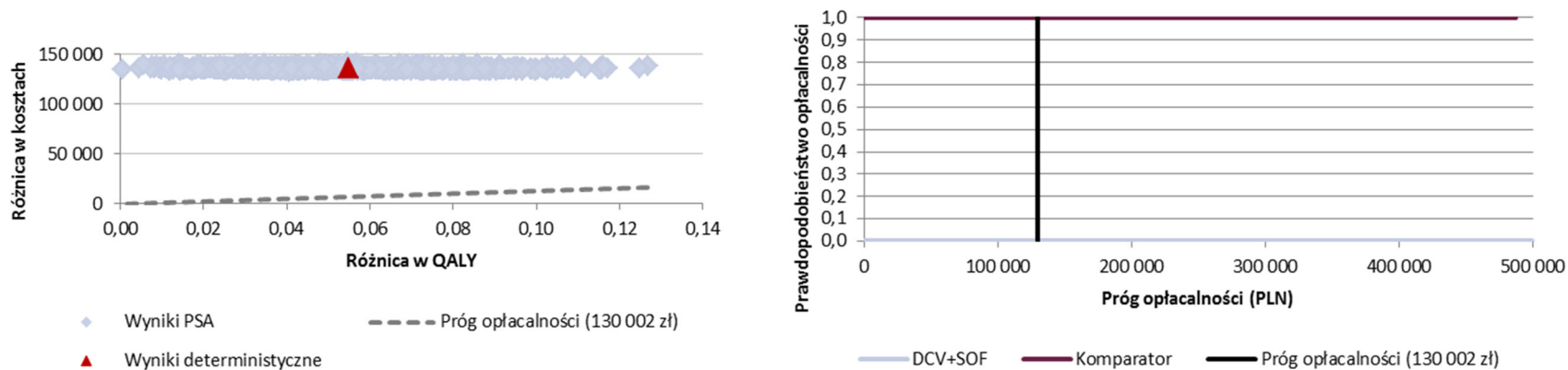
Porównanie z SOF+PR12

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 19, Wykres 20).

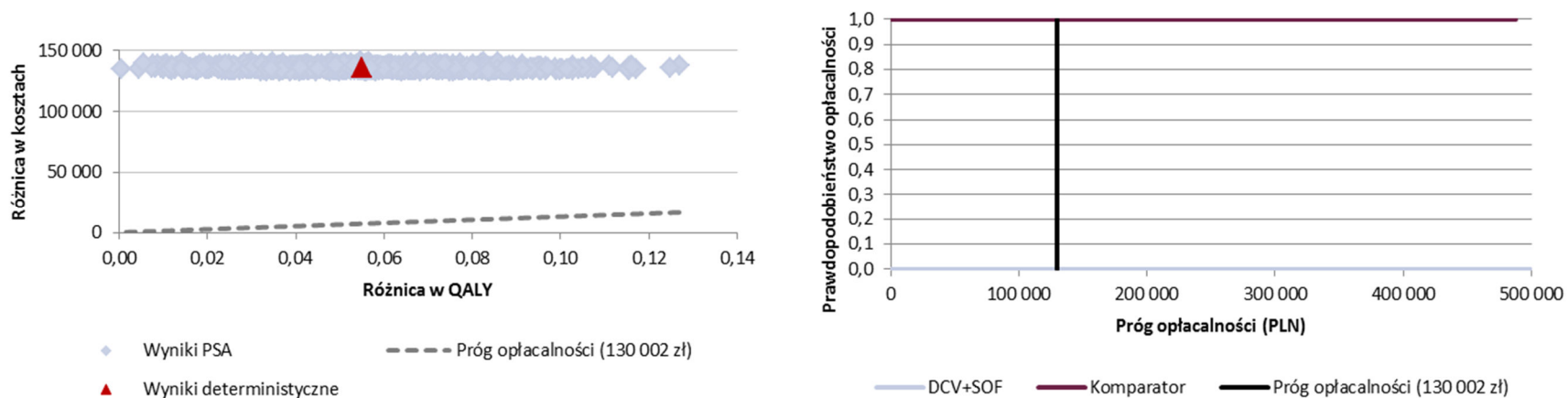
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się powyżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest droższa i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR12.

Wykres 19.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 20.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



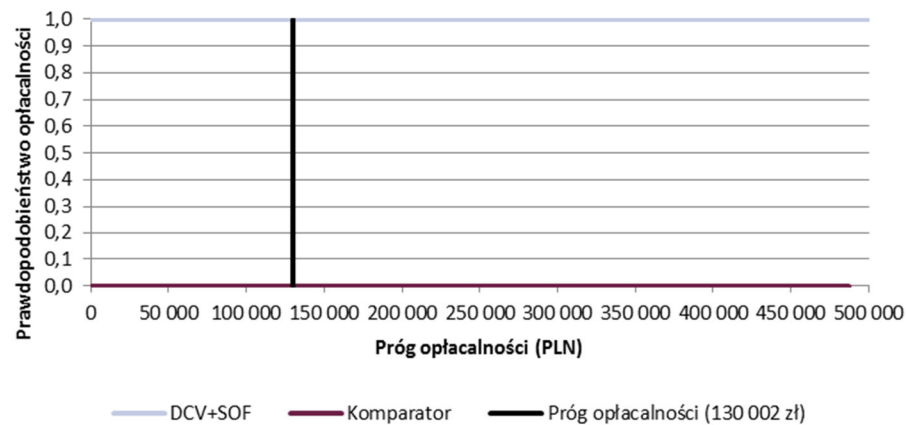
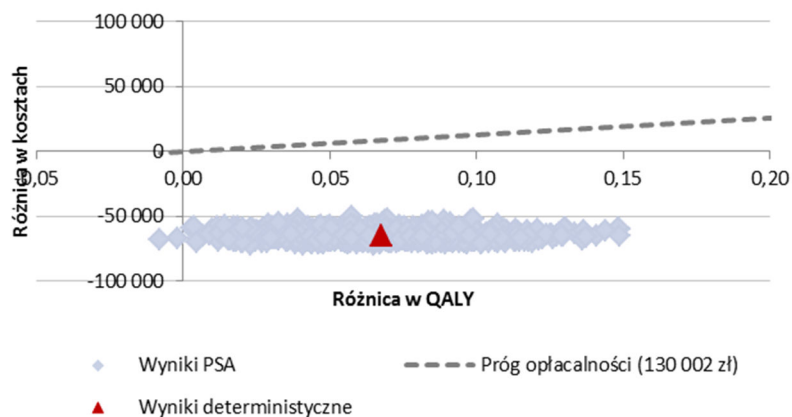
Porównanie z SOF+PR24

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 21, Wykres 22).

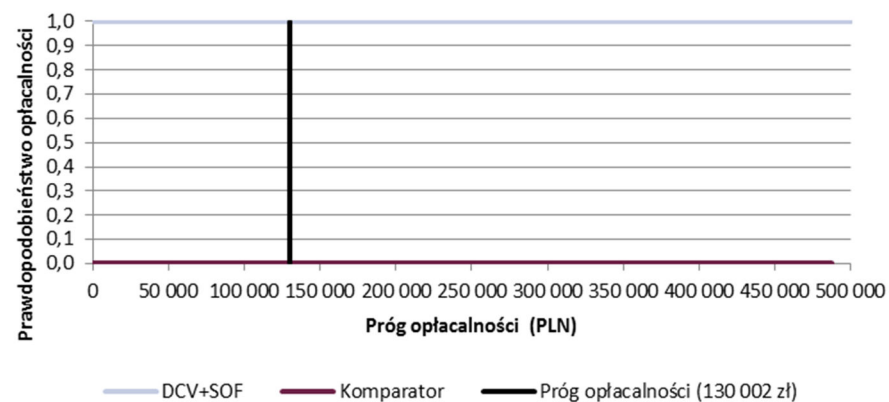
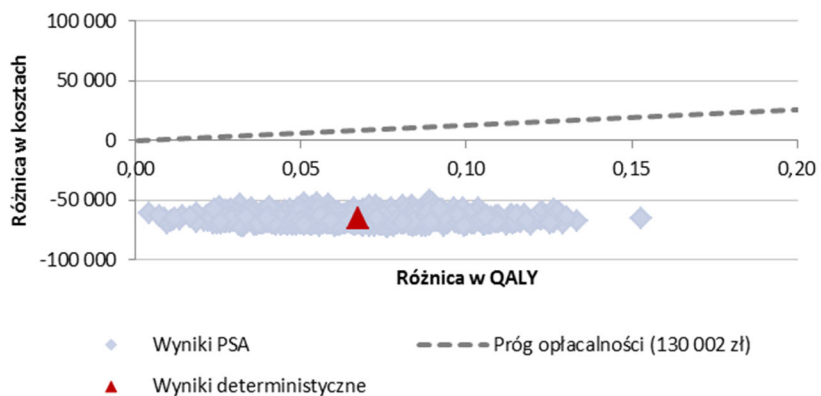
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 99,8% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+PR24.

Wykres 21.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 22.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



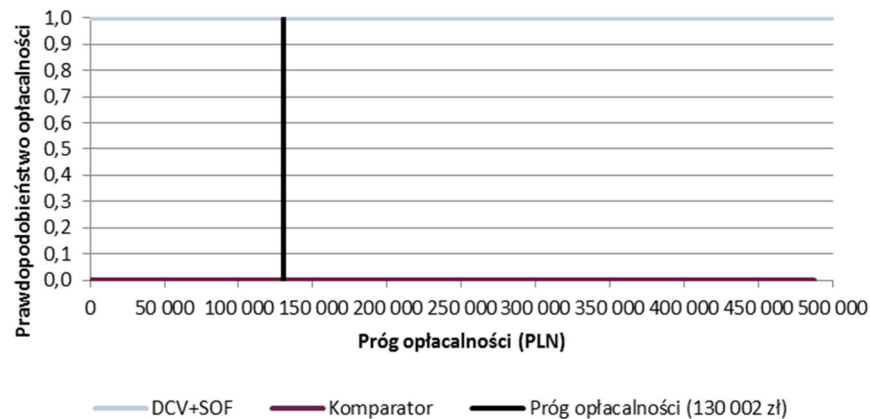
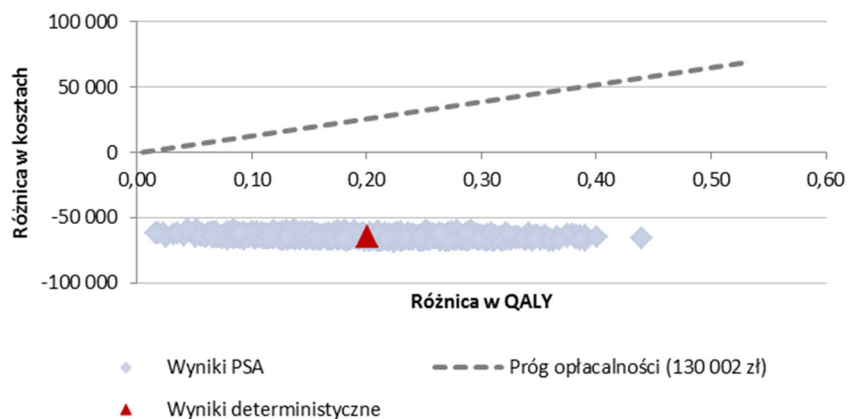
Porównanie z SOF+RBV24

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 23, Wykres 24).

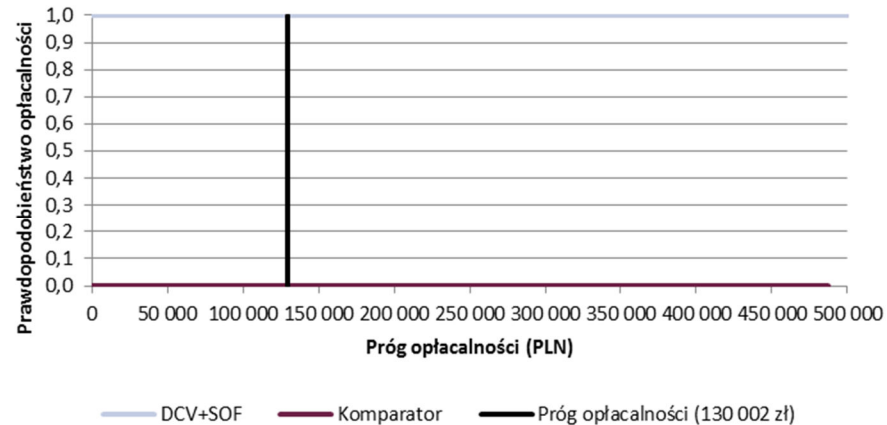
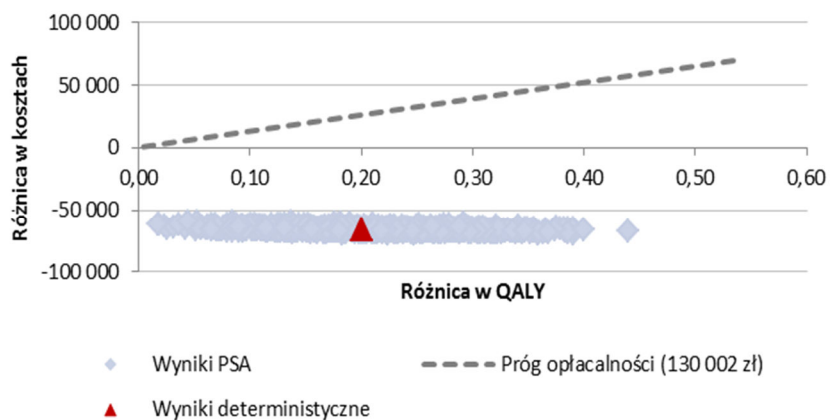
Z perspektywy płatnika publicznego 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów 100% spośród wyników symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności. 100% wyników znalazło się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia DCV+SOF12 jest tańsza i bardziej skuteczna od terapii SOF+RBV24

Wykres 23.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS



Wykres 24.
Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS



7. WALIDACJA

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Zamawiającego. Model został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Podczas adaptacji modelu do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców [8].

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. [6]

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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono 18 publikacji opisujących analizy ekonomiczne, które oceniały opłacalność terapii DCV+SOF w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C w genotypie 3 (por. rozdz. A.2.2, A.4). Dla 9 z nich możliwe było porównanie różnicy w SVR z zyskiem QALY (Moshyk 2015, McEwan 2015 (PIN73), Gimeno-Ballester 2016, Restelli 2015 (PIN65), Najafzadeh 2015, McEwan 2015 (PGI32), McEwan 2015 (PIN67), McEwan 2015 (PIN68) oraz Restelli 2016). Zestawienie zależności między różnicą w SVR a różnicą w QALY między interwencją a komparatorem uzyskanych z opisanych powyżej analiz ekonomicznej oraz w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 93).

Tabela 93.
Porównanie różnicy w SVR z różnicą w QALY w analizach ekonomicznych

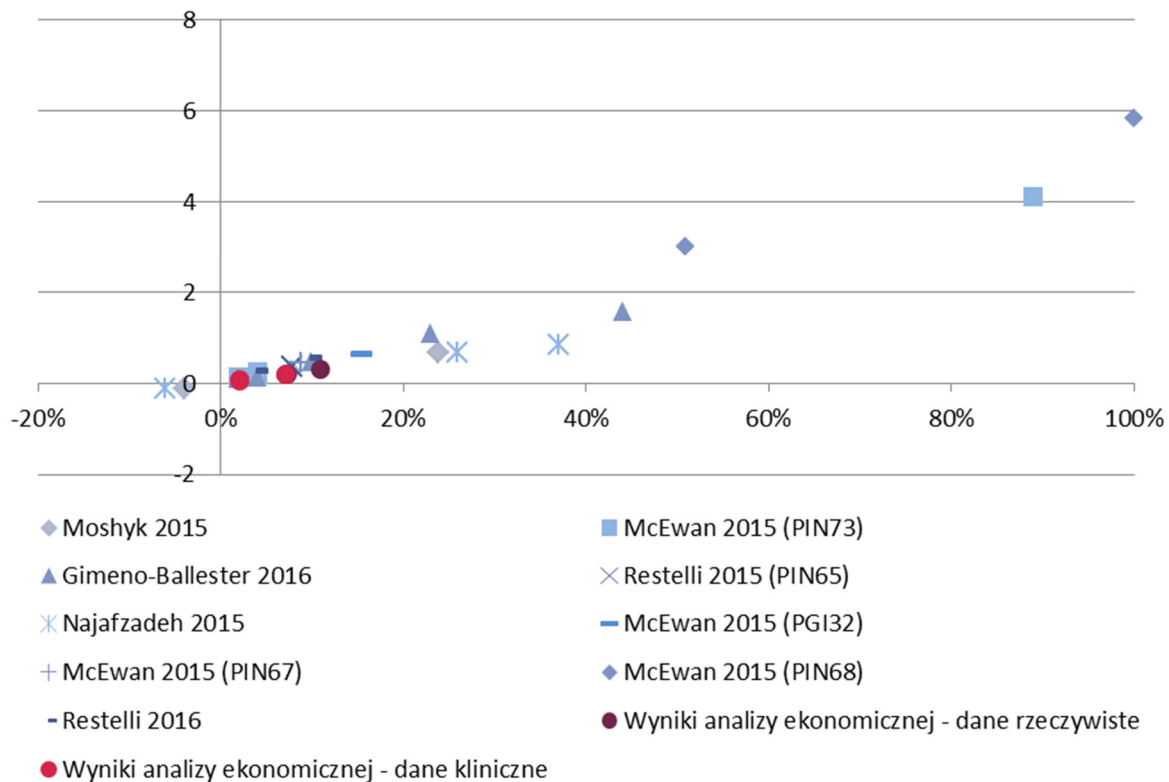
Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	SVR (%)			Zysk QALY
				Interwencja	Komparator	Różnica SVR	
Moshyk 2015	GT 3, TN	DCV+SOF 12	PR 24	90,3%	66,5%	23,8%	0,66
	GT 3, TN	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	90,3%	94,3%	-4,0%	-0,11
	GT 3, TE	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	86,3%	78,6%	7,7%	0,24
McEwan 2015 (PIN73)	GT 3, TN	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	96,0%	94,0%	2,0%	0,129
	GT 3, TE	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	83,0%	79,0%	4,0%	0,242

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	SVR (%)			Zysk QALY
				Interwencja	Komparator	Różnica SVR	
Gimeno-Ballester 2016	GT 3, INF ineligible	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	89,0%	85,0%	4,0%	0,197
	GT 3, INF ineligible	DCV+SOF 12	Brak leczenia	89,0%	0,0%	89,0%	4,12
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+PR 12	97,0%	95,0%	2,0%	0,1
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	97,0%	87,0%	10,0%	0,48
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	PR 24	97,0%	74,0%	23,0%	1,11
	GT 3, CC	SOF+DCV+RBV 24	SOF+PR 12	92,0%	88,0%	4,0%	0,13
	GT 3, CC	SOF+DCV+RBV 24	PR 48	92,0%	48,0%	44,0%	1,58
Restelli 2015 (PIN65)	GT 3	DCV+SOF+RBV 24	SOF+PR 12	100,0%	92,1%	7,9%	0,36
Najafzadeh 2015	GT 3, TN	SOF+LDV+RBV 12	RBV-PEG 24	100,0%	63,0%	37,0%	0,85
	GT 3, TN	SOF+DCV 24	RBV-PEG 24	89,0%	63,0%	26,0%	0,66
	GT 3, TN	SOF+RBV 24	RBV-PEG 24	57,0%	63,0%	-6,0%	-0,13
McEwan 2015 (PGI32)	GT 1-4, HIV	SOF+DCV 12	SOF+RBV 24	100,0%	84,6%	15,4%	0,65
McEwan 2015 (PIN67)	GT 3, HIV	DCV+SOF 12	SOF+RBV 24	100,0%	91,2%	8,8%	0,44
McEwan 2015 (PIN68)	GT 3, ≥F3	DCV+SOF 24	PR 24	100,0%	49,0%	51,0%	3,02
	GT 3, ≥F3	DCV+SOF 24	Brak leczenia	100,0%	0,0%	100,0%	5,85
Restelli 2016	GT 3, CC	DCV+SOF+RBV12	SOF+RBV24	83,0%	79,0%	4,0%	0,27
	GT 3, CC	DCV+SOF+RBV16	SOF+RBV24	89,0%	79,0%	10,0%	0,57
Wyniki analizy ekonomicznej - dane rzeczywiste	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+RBV24	95,6%	84,7%	10,9%	0,30
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+PR12	95,6%	88,5%	7,1%	0,19
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+PR24	95,6%	88,3%	7,3%	0,20
Wyniki analizy ekonomicznej - dane kliniczne	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+RBV24	96,6%	89,4%	7,2%	0,20
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+PR12	96,6%	94,5%	2,1%	0,05
	GT 3, NCC	DCV+SOF 12	SOF+PR24	96,6%	94,5%	2,1%	0,07

GT – genotyp; TE – wcześniej leczeni (*Treatment Experienced*); TN – wcześniej nieleczeni (*Treatment Naive*); CC – z marskością wątroby (*cirrhotic*); NCC – bez marskości wątroby (*non-cirrhotic*);

Na wykresie poniżej (Wykres 25) przedstawiono zależności pomiędzy różnicą SVR a różnicą w QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych, a także niniejszej analizy ekonomicznej. Zależność ta wydaje się być liniowa, a struktura wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wpisuje się w zaobserwowaną zależność. Wyniki zastosowanego modelu są zatem zgodne z innymi odnalezionymi analizami ekonomicznymi.

Wykres 25.
Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych



8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej

Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 96% dla terapii DCV+SOF12, 88% dla schematu SOF+PR12, 88% dla schematu SOF+PR24 i 85% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,19 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,30 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,16 LY, 0,16 LY i 0,24 LY.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED] a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów – [REDACTED]. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi [REDACTED] dla porównania z SOF+PR24 i [REDACTED] dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy terapią DCV+SOF12, a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio 127 tys. zł, -79 tys. zł i -74 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 126 tys. zł, -80 tys. zł i -75 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii DCV+SOF12 z SOF+PR12 wyniósł 678 tys. zł z perspektywy NFZ oraz 673 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi 0% z perspektywy NFZ i 0% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi 100% dla porównania z SOF+PR24 i 100% dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Tabela 94.
Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z perspektywy NFZ

Interwencja	Komparator	SVR Int.	SVR komp.	ΔSVR	ΔQALY	ΔLY	ΔKoszty	ICUR	Cena progowa
Wyniki z uwzględnieniem RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	████████	████████	████████
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	████████	████████	████████
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	████████	████████	████████
Wyniki bez uwzględnienia RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	127 338 zł	677 991 zł	11 457,17 zł
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	-79 403 zł	DCV dominuje	73 254,72 zł
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	-74 044 zł	DCV dominuje	75 287,89 zł

Int. – interwencja; **DCV** – daklataswir, **SOF** – sofosbuwir; **RBV** – rybawiryna; **PR** –schemat zawierający peginterferon alfa i rybawirynę, **SVR** – trwała odpowiedź wirusologiczna; **QALY** – długość życia skorygowana jakością; **LY** – lata życia; **ICUR** – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Wyniki przy uwzględnieniu efektywności klinicznej

Wyniki kliniczne

Odsetek pacjentów z SVR wyniósł 97% dla terapii DCV+SOF12, 95% dla schematu SOF+PR12, 95% dla schematu SOF+PR24 i 89% dla schematu SOF+RBV24. Różnica taka przekłada się na różnicę w średniej długości życia skorygowanej o jakość wynoszącą 0,05 QALY dla porównania DCV+SOF12 z terapią SOF+PR12, 0,07 QALY dla porównania ze schematem SOF+PR24 i 0,20 QALY dla porównania ze schematem SOF+RBV24 oraz różnicę w długości życia wynoszącą odpowiednio 0,05 LY, 0,05 LY i 0,16 LY.

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

Różnica w kosztach z uwzględnieniem RSS dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania DCV+SOF12 z SOF+PR12 z perspektywy NFZ wyniósł ██████████ a z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów ██████████. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi ██████████ dla porównania z SOF+PR24 i ██████████ dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

Różnica w kosztach całkowitych pomiędzy terapią DCV+SOF12, a schematami SOF+PR12, SOF+PR24 i SOF+RBV24 wyniosła odpowiednio 136 tys. zł, -65 tys. zł i -65 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 136 tys. zł, -65 tys. zł i -66 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania terapii DCV+SOF12 z SOF+PR12 wyniósł 2,5 mln. zł z perspektywy NFZ oraz 2,5 mln zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi 0% z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów. Zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i płatnika publicznego i pacjentów terapia DCV+SOF12 dominuje nad SOF+PR24 i SOF+RBV24 – jest tańsza i bardziej skuteczna. Prawdopodobieństwo opłacalności terapii DCV+SOF12 wynosi 100% dla porównania z SOF+PR24 i 100% dla porównania z SOF+RBV24 (bez względu na rozważaną perspektywę).

Tabela 95.
Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z perspektywy NFZ

Interwencja	Komparator	SVR Int.	SVR komp.	ΔSVR	ΔQALY	ΔLY	ΔKoszty	ICUR	Cena progowa
Wyniki z uwzględnieniem RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	97%	95%	2%	0,05	0,05	████████	████████	████████
	SOF+PR24	97%	95%	2%	0,07	0,05	████████	████████	████████
	SOV+RBV24	97%	89%	7%	0,20	0,16	████████	████████	████████
Wyniki bez uwzględnienia RSS									
DCV+SOF12	SOF+PR12	96%	88%	7%	0,19	0,16	136 179 zł	2 478 445 zł	4 004,63 zł
	SOF+PR24	96%	88%	7%	0,20	0,16	-64 824 zł	DCV dominuje	63 564,22 zł
	SOV+RBV24	96%	85%	11%	0,30	0,24	-64 608 zł	DCV dominuje	68 595,56 zł

Int. – interwencja; DCV – daklataswir; SOF – sofosbuwir; RBV – rybawiryne; PR – schemat zawierający peginterferon alfa i rybawiryne; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna; QALY – długość życia skorygowana jakością; LY – lata życia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Wnioski końcowe

W rozważanej populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. terapia daklataswirem w skojarzeniu z sofosbuwirem stosowana przez 12 tygodni jest tańsza i bardziej skuteczna w porównaniu ze schematami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24, zarówno przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, jak i klinicznej. Ponadto, w przypadku zastosowania danych dotyczących efektywności rzeczywistej oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, DCV+SOF12 jest wysoce opłacalna w porównaniu z 12-tygodniowym schematem SOF+PR12.

DCV+SOF12 stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności. Ponadto jej koszt jest znacznie niższy w porównaniu ze schematami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24. Wprowadzenie finansowania terapii daklataswirem stosowanym w skojarzeniu z sofosbuwirem w istotny sposób

rozszerzy dostępne spektrum terapeutyczne o wysokiej skuteczności wśród pacjentów z genotypem 3 bez marskości wątroby.

9. OGRANICZENIA

- W niniejszej analizie wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model rozwoju przewlekłego WZW C. Ograniczenia dostosowywanego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- W największym stopniu na wyniki analizy ekonomicznej wpływa odsetek pacjentów uzyskujących SVR określony na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej na podstawie systematycznego przeglądu baz informacji medycznych. Dodatkowo na wynikach analizy klinicznej oraz włączonych do niej badań, opierają się obliczenia analizy ekonomicznej dotyczące uwzględnionych zdarzeń niepożądanych oraz częstości przerywania terapii poszczególnymi schematami. Ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań stanowią zatem również ograniczenia niniejszej analizy.
- Ze względu na brak polskich danych, prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań u pacjentów z WZW C, takich jak marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, określono na podstawie publikacji dotyczących pacjentów z innych krajów. Wszystkie publikacje zostały wybrane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne, brak danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych wśród polskich pacjentów stanowi więc ograniczenie dostosowanego modelu.
- Progresa pacjentów między stanami F0-F4 oraz do stanu HCC w przypadku pacjentów z genotypem 3 prawdopodobnie odbywa się szybciej niż w przypadku innych genotypów. Ze względu na ograniczone dane w tym zakresie, w analizie podstawowej zdecydowano się uwzględnić dane bez rozróżnienia na genotypy, a jedynie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono współczynnik korygujący wyznaczony dla genotypu 3.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.
- Koszty stanów zdrowia zostały wyznaczone na podstawie publikacji Kaczor 2012 odnalezionej w wyniku przeszukania baz informacji medycznych. Ograniczenia publikacji przekładają się na ograniczenia przeprowadzonej analizy.
- Ze względu na konstrukcję modelu, która wymaga wprowadzenia tygodniowego kosztu leczenia zdarzenia niepożądanego oraz ze względu na specyfikę leczenia zdarzeń uwzględnionych w niniejszej analizie (jedna wizyta specjalistyczna wraz z jednym opakowaniem leku), wyznaczone koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wprowadzone do modelu jako koszty tygodniowe, a czas trwania zdarzeń niepożądanych został ustawiony na 1 tydzień. Należy zauważyć, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają znikomy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Daklinza® (daklataswir) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Sovaldi® (sofosbuwir) w doustnej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby.

Do oceny opłacalności daklataswiru stosowanego w skojarzeniu z sofosbuwirem wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model ekonomiczny. Głównym parametrem modelu jest odsetek pacjentów z SVR. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych, polskiej praktyki klinicznej oraz parametrów opisujących charakterystyki pacjentów i naturalny przebieg choroby. 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 aktualne koszty bezpośrednie. Koszty leków przeciwwirusowych przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku. Założono, iż w przypadku terapii zawierających interferon pegylowany, rybawiryna jest dostarczana razem z innymi lekami przez producentów interferonów 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.

Analiza komunikatów DGL dotyczących sprzedaży leków przeciwwirusowych wskazuje na znacznie niższe rzeczywiste ceny preparatów w porównaniu z cenami podanymi w obwieszczeniu MZ. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne. Dlatego w analizie w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka dla terapii daklataswirem, koszty komparatorów oraz leków stosowanych w skojarzeniu z DCV przyjęto na podstawie komunikatów DGL, natomiast w wariantcie bez RSS przyjęto ich ceny wykazowe. Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne.

W analizie klinicznej zaprezentowano zarówno dane dotyczące efektywności rzeczywistej oparte na badaniach obserwacyjnych i rejestrach pacjentów, jak i efektywności klinicznej. Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne i rejestry pacjentów),
- przy uwzględnieniu efektywności klinicznej (randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne).

Wyniki analizy ekonomicznej zarówno w wariancie uwzględniającym dane rzeczywiste, jak i kliniczne wskazują na dominację terapii DCV+SOF12 nad 24-tygodniowymi schematami zawierającymi sofosbuwir w populacji pacjentów z genotypem 3 bez marskości wątroby. Ponadto w przypadku zastosowania danych dotyczących efektywności rzeczywistej oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, DCV+SOF12 jest wysoce opłacalna w porównaniu z 12-tygodniowym schematem SOF+PR12. W pozostałych przypadkach wartość ICUR dla DCV+SOF12 jest powyżej progu opłacalności.

Badania kliniczne wykorzystane do określenia efektywności leków, zawierały konkretne kryteria selekcji pacjentów, co może nie być adekwatne w odniesieniu do sposobu włączania pacjentów do terapii w polskiej praktyce klinicznej. Dlatego wyniki analizy bazującej na danych dotyczących efektywności rzeczywistej wydają się bardziej realistyczne i właściwe do wykorzystania w ramach oceny technologii medycznych.

Jak wskazują dane efektywności rzeczywistej i klinicznej, 12-tygodniowy bezinterferonowy schemat DCV+SOF cechuje się wysokim poziomem skuteczności klinicznej oraz rzeczywistej, a profil bezpieczeństwa tych terapii jest dobry. Z kolei 24-tygodniowe leczenie z zastosowaniem SOF+RBV wykazuje znacznie gorszą skuteczność kliniczną i rzeczywistą, zwłaszcza w subpopulacji pacjentów z obecnością marskości wątroby. Natomiast 12–24-tygodniowa terapia interferonowa SOF + PR cechuje się także niższym poziomem skuteczności od DCV + SOF, jednak jej profil bezpieczeństwa wydaje się być cięższy, a ponadto wymaga uciążliwego stosowania pegylowanego interferonu w postaci iniekcji. Wobec powyższego, oceniana interwencja jest właściwą odpowiedzią na wysoką potrzebę skutecznego i bezpiecznego leczenia u osób zakażonych GT3 HCV bez obecności marskości wątroby. Zastosowanie ocenianej terapii pozwoli na obniżenie stężenia czynnika chorobotwórczego poniżej progu detekcji, a dzięki temu przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań HCV, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych, poprawy ich jakości życia. W dalszej perspektywie skutkować to może zmniejszeniem ryzyka dalszych zakażeń, co może się przełożyć na zmniejszenie wydatków publicznych związanych z zarówno kosztami bezpośrednimi dotyczącymi leczeniem zakażonych, jak i z kosztami pośrednimi związanymi z np. ograniczeniem lub utratą możliwości pracy. [5]

Na zapotrzebowanie na nowe terapie w populacji docelowej wskazują również eksperci. Zgodnie z opinią prof. Krzysztofa Simona, obecnie w Polsce istnieje pilna potrzeba leków do terapii bezinterferonowej u pacjentów z HCV z genotypem 3. [134] Pozytywne decyzja o refundacji bezinterferonowej terapii opartej na daklataswirze byłaby odpowiedzią na te potrzeby.

Zebrane dowody efektywności klinicznej i rzeczywistej wskazują, iż DCV+SOF12 stanowi interwencję o bardzo wysokiej skuteczności wśród pacjentów z genotypem 3 bez obecności marskości wątroby. Ponadto jej koszt jest znacznie niższy w porównaniu ze schematami 24-tygodniowymi SOF+PR24 oraz SOF+RBV24. Wprowadzenie finansowania terapii daklataswirem stosowanym w skojarzeniu z

sofosbuwirem w istotny sposób rozszerzy dostępne spektrum terapeutyczne o wysokiej skuteczności wśród pacjentów z HCV z genotypem 3.

11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. (2017) Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2017.
2. Daklinza - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
3. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-28-grudnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2017-r/> (28.12.2016).
4. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.
5. ██████████. (2017) Daklataswir (Daklinza®) w skojarzeniu z sofosbuwirem w terapii bezinterferonowej dorosłych chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym HCV o genotypie 3 bez obecności marskości wątroby. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2017.
6. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
7. 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).
8. McEwan P, Ward T, Wilton HB, Jones B, Webster S, Sugrue D. (2014) MONARCH technical report. Cost-effectiveness model for patients with chronic hepatitis C. Health Economics and Outcomes Research (HEOR) 2014.
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 programu zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (21.10.2016).
10. 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 – wrzesień 2016 r. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html> (23.12.2016).
11. 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (1.7.2016).
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> (7.11.2016).
13. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
14. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2016).
15. Strona Główna | AOTMiT. Dostęp: <http://aotm.gov.pl/> (19.7.2016).
16. Adamek A, Adamek J, Juszczyk 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.
17. 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):

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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):.
22. 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.
23. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Bialkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz 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.*
24. 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.
25. 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.
26. Juszczyk J, Białkowska J, Bolewska B, Boroń-Kaczmarek A, Gładysz A, Halota W. (2004) Pegylowany interferon alfa-2b i rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Polski Merkurusz Lekarski* XVI(94):353.
27. 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.
28. 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.
29. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, Horban A. (2008) Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavarin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology* 48(4 (suppl)):878A.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Mozer-Lisewska I, Zwolińska K, Kowala-Piaskowska AE, Bura M, Rozpłochowski B, Pauli A, Żeromski J, Piasecki E, Kuśnierzcyk P. (2016) Genetic (KIR, HLA-C) and Some Clinical Parameters Influencing the Level of Liver Enzymes and Early Virologic Response in Patients with Chronic Hepatitis C. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 64:65–73.
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. Świątek-Kościelna B, Kałużna E, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, Bereszyńska I, Wysocki J, Rembowska J, Barcińska D, Antosik D, Mozer-Lisewska I, Nowak J. (2016) Interleukin 10 gene single nucleotide polymorphisms in Polish patients with chronic hepatitis C: Analysis of association with severity of disease and treatment outcome. *Hum. Immunol.*
38. 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.

39. 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.
40. Daklataswir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza ekonomiczna do zlecenia 67/2015. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/AW/067_AW_OT_4351_22_Daklinza_AE_2015.06.17.pdf.
41. 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..
42. 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.
43. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomaszewicz K, i in. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
44. McEwan P, Ward T, Wilton HB, Jones B, Webster S, Sugrue D. (2014) MONARCH Technical Report. Cost-effectiveness model for patients with chronic hepatitis C. Health Economics and Outcomes Research (HEOR) 2014.
45. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. (2014) HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 60(1):98–105.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Serfaty L, Aumaître 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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*.

59. 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.
60. Poltransplant - archiwum biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (12.7.2016).
61. Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, Kostrzewska 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.
62. 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).
63. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxi 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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:.
68. 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, Wörns 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.
69. 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.
70. Kontrolowali leczenie nowotworów. Co odkryli? Dostęp: http://m.zielonagora.gazeta.pl/zielonagora/1,106543,16160447,Kontrolowali_leczenie_nowotworow__Co_od_kryli_.html (16.2.2015).
71. 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.
72. European Liver Transplant Registry - ELTR. Dostęp: <http://www.eltr.org/> (6.7.2016).
73. PubMed. U.S. National Library of Medicine. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2016).
74. 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.
75. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. (2008) Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making* 28(4):582–592.
76. Embase. Biomedical Answers. Dostęp: <http://www.embase.com/> (1.7.2016).
77. CINAHL Databases. Dostęp: <http://www.ebscohost.com/cinahl/> (1.7.2016).
78. The Cochrane Library. Dostęp: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2016).
79. 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.
80. Siebert U, Sroczynski 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.
81. Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski 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*.
82. Chong C. (2003) Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology* 98(3):630–638.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. (1998) Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA* 280(24):2088–2093.
87. Dusheiko GM, Roberts JA. (1995) Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon alfa: an economic appraisal. *Hepatology* 22(6):1863–1873.
88. 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.
89. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2016).
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Hsu PC, Krajden 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.
94. 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*.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Shiell A, Brown S, Farrell GC. (1999) Hepatitis C: an economic evaluation of extended treatment with interferon. *Med. J. Aust* 171(4):189–193.
101. 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.
102. 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*.
103. 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.
104. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. (2000) Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health* 21:587–611.
105. 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.
106. Guide to the methods of technology appraisal. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> (23.8.2016).
107. Weyler E-J, Gandjour A. (2011) Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Serv Res*.
108. 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).
109. 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.
110. Daclatasvir for treating chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance [TA364]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta364>.

111. AWMSG SECRETARIAT ASSESSMENT REPORT Daclatasvir (Daklinza®) 30 mg and 60 mg film-coated tablets Reference number: 1464 FULL SUBMISSION. Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1464>.
112. Copegus - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.pegasys.lekarzszakaznik.pl/pdf/09_09_01_Copegus_200_chpl.pdf.
113. Rebetol - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
114. Pegasys - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
115. PegIntron - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
116. 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://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242012dgl,4902.html> (30.9.2016).
117. (2008) Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after elective orthopaedic surgery of the lower limbs. National Institute for Health and Clinical Excellence. Health Technology Appraisal. Final scope. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Rivaroxabanfinalscope.pdf>.
118. Torecan, 6,5 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf.
119. Torecan, 6,5 mg, czopki - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_czopki.pdf.
120. Orlewska E, Zaborowski P. (2003) Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylovanym 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):.
121. 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.
122. Incivo® (telaprewir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C, u chorych wcześniej leczonych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/AW/089_AW_RK-4351-1_AE_exp_Incivo_telaprevir_WZW-C_2012.11.07.pdf (19.12.2013).
123. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
124. 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..
125. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w listopadzie 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2016-roku,2,60.html> (23.12.2016).
126. Siebert U, Sroczynski G. (2005) Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *Int J Technol Assess Health Care* 21(1):55–65.
127. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. (2003) Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 290(2):228–237.
128. Bernfort L, Sennfalt K, Reichard O. (2006) Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis* 38(6–7):497–505.
129. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. (2004) Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8(39):iii–iv, 1-125.
130. Gerkens S, Nechelput M, Annemans L, Peraux B, Mouchart M, Beguin C, Horsmans Y. (2007) A health economic model to assess the cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a and ribavirin in patients with mild chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat* 14(8):523–536.
131. Yeh W-S, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. (2007) Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy* 27(6):813–824.
132. Grishchenko M, Grieve RD, Sweeting MJ, De Angelis D, Thomson BJ, Ryder SD, Irving WL. (2009) Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. *Int J Technol Assess Health Care* 25(2):171–180.

133. Gheorghe L, Baculea S. (2010) Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b combination regimens in genotype-1 naive patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 57(101):939–944.
134. Daklatasvir w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwwirusowym w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 67/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/AWA/067_OT_4351_22_Daklinza_AWA_2015.06.17.pdf.
135. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (25.7.2016).
136. 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).
137. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (20.7.2016).
138. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <http://cadth.ca/> (20.7.2016).
139. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (4.10.2016).
140. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (20.7.2016).
141. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (20.7.2016).
142. (2014) daclatasvir 30mg and 60mg film-coated tablets (Daklinza). SMC No. (1002/14). Scottish Medicines Consortium 2014 Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daclatasvir_Daklinza_FINAL_Oct_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf.
143. Moshyk A, Martel M-J, Tahami Monfared AA, Goeree R. (2016) Cost-effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir-based regimen for treatment of hepatitis C virus genotype 3 infection in Canada. *J Med Econ* 19(2):181–192.
144. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, Avorn J, Choudhry NK. (2015) Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Ann. Intern. Med.* 162(6):407–419.
145. Restelli U, Bonfanti M, Alberti A, Lazzarin A, Nappi C, Croce D. Cost effectiveness analysis of the use of daclatasvir for the treatment of hepatitis C virus (HCV) genotypes 3 in cirrhotic patients within the Italian national health service. *ISPOR 18th Annual European Congress*; listopad 2015.
146. Restelli U, Alberti A, Lazzarin A, Bonfanti M, Nappi C, Croce D. (2016) Cost-effectiveness analysis of the use of daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin (16 weeks and 12 weeks) vs sofosbuvir + ribavirin (16 weeks and 24 weeks) for the treatment of cirrhotic patients affected with hepatitis C virus genotype 3 in Italy. *Eur J Health Econ.*
147. McEwan P, Ward T, Webster S, Kalsekar B, Brenner M, Yuan Y. Estimating the cost-effectiveness of 12 weeks of daclatasvir+sofosbuvir in patients chronically infected with HCV genotype 3. *ISPOR 20th Annual International Meeting*; maj 2015.
148. McEwan P, Webster S, Ward T, Kalsekar A, Yuan Y, Brenner M. Estimating the cost-effectiveness of daclatasvir regimens for patients with advanced chronic hepatitis C in the UK. *ISPOR 20th Annual International Meeting*; maj 2015.
149. McEwan P, Ward T, Webster S, Kalsekar A, Brenner M, Yuan Y. Modeling the cost-effectiveness of novel direct acting antiviral (DAA) treatments in patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *ISPOR 20th Annual International Meeting*; maj 2015.
150. McEwan P, Ward T, Webster S, Kalsekar A, Brenner M, Yuan Y. Modeling the cost-effectiveness of the all oral, direct-acting antiviral regimen daclatasvir plus sofosbuvir in patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV. *ISPOR 18th Annual European Congress*; listopad 2015.
151. Gangan N, Yang Y. Cost-utility analysis in hepatitis C virus genotype 3 infection: comparing the new 12-week regimen with other standard therapies. *ISPOR 21st Annual International Meeting*; maj 2016.
152. Gimeno-Ballester V, Mar J, O’Leary A, Adams R, San Miguel R. (2016) Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 1–9.
153. CDEC Final Recommendation Daclatasvir (Daklinza — Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Genotype 1, 2, or 3 Infection in Adults. SR0417. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0417_cdr_complete_Daklinza_Sept-23-15_e.pdf.
154. Cadth Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Daclatasvir (Daklinza — Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) Indication: Chronic Hepatitis C Genotype 1, 2, or 3 Infection in Adults. SF0467. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0467_complete_Daklinza_May_25-16.pdf.
155. DACLATASVIR 60mg or 30mg, tablets; Daklinza®; Bristol-Myers Squibb Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/daclatasvir-daklinza-psd-03-2015>.

156. Llewellyn A, Faria R, Woods B, Simmonds M, Lomas J, Woolacott N, Griffin S. (2016) Daclatasvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Critique of the Clinical and Economic Evidence. *Pharmacoeconomics* 34(10):981–992.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z perspektywy NFZ	10
Tabela 2.	Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z perspektywy NFZ	11
Tabela 3.	Zalecane schematy i czas trwania leczenia skojarzonego z DCV u pacjentów z HCV GT3 bez marskości wątroby wg ChPL	16
Tabela 4.	Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze w populacji docelowej.....	18
Tabela 5.	Zestawienie komparatorów terapii opartej na daklataswirze	23
Tabela 6.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby w badaniach polskich	31
Tabela 7.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie podstawowej	32
Tabela 8.	Struktura pacjentów względem stopni włóknienia wątroby przyjęta w analizie wrażliwości	32
Tabela 9.	Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – na podstawie Flisiak 2016.....	33
Tabela 10.	Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – wartość przyjęta w analizie wrażliwości	33
Tabela 11.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C – Flisiak 2016	34
Tabela 12.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z WZW C otrzymujących terapię przeciwwirusową w Polsce – pozostałe badania	34
Tabela 13.	Średnia masa ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w populacji polskiej	35
Tabela 14.	Rozkład pacjentów z masą ciała do 75 kg i powyżej 75 kg według badania Bura 2012....	35
Tabela 15.	Dane dotyczące efektywności rzeczywistej	36
Tabela 16.	Dane dotyczące efektywności rzeczywistej uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	37
Tabela 17.	Dane dotyczące efektywności klinicznej.....	37
Tabela 18.	Dane dotyczące efektywności klinicznej uwzględnione w analizie ekonomicznej	38
Tabela 19.	Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane rzeczywiste – analiza podstawowa	40
Tabela 20.	Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych na podstawie danych klinicznych – analiza wrażliwości	40
Tabela 21.	Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych – dane kliniczne	41
Tabela 22.	Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane rzeczywiste	42
Tabela 23.	Częstość przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane kliniczne – analiza podstawowa	42
Tabela 24.	Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby (Thein 2008).....	44
Tabela 25.	Prawdopodobieństwa progresji włóknienia wątroby uwzględnione w analizie.....	45
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby według badań z przeglądu Alazawi 2010	46
Tabela 27.	Roczne prawdopodobieństwa DC u pacjentów z CC uzyskane na podstawie pięciu dodatkowych badań	47
Tabela 28.	Prawdopodobieństwo wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby	47
Tabela 29.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowo komórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby	48
Tabela 30.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC – analiza podstawowa	49
Tabela 31.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC i DC – analiza wrażliwości.....	49
Tabela 32.	Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce na podstawie biuletynu Poltransplantu	50
Tabela 33.	Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z DC i HCC	51
Tabela 34.	Zestawienie prawdopodobieństw zdarzeń wątrobowych – dane wejściowe do modelu	51
Tabela 35.	Śmiertelność w populacji ogólnej	52
Tabela 36.	Śmiertelność z powodu DC	53

Tabela 37.	Charakterystyka badań raportujących przeżycie pacjentów z HCC i HCV	54
Tabela 38.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu HCC.....	55
Tabela 39.	Przeżycie po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR	56
Tabela 40.	Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie wątroby na podstawie ELTR.....	56
Tabela 41.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu po przeszczepie wątroby	56
Tabela 42.	Zestawienie prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – dane wejściowe do modelu	57
Tabela 43.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C.....	58
Tabela 44.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród lekarzy/ekspertów.....	59
Tabela 45.	Użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych wśród pacjentów	60
Tabela 46.	Średnie użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Chong 2003	62
Tabela 47.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Wright 2006	63
Tabela 48.	Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Pol 2015	64
Tabela 49.	Użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	65
Tabela 50.	Cena daklataswiru	66
Tabela 51.	Ceny leków stosowanych w terapii przewlekłego WZW C w ramach programu lekowego.	67
Tabela 52.	Koszty tygodniowych terapii dla leków uwzględnionych w analizie	68
Tabela 53.	Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia.....	68
Tabela 54.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	69
Tabela 55.	Koszt hydrokortyzonu	69
Tabela 56.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	70
Tabela 57.	Koszt loperamidu.....	70
Tabela 58.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	70
Tabela 59.	Koszt tetyloperazyny	71
Tabela 60.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	71
Tabela 61.	Zestawienie rocznych kosztów powikłań przewlekłego WZW C z odnalezionych badań [zł]	73
Tabela 62.	Roczne koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie ekonomicznej	74
Tabela 63.	Koszty monitorowania terapii.....	75
Tabela 64.	Koszty monitorowania uwzględnione w analizie	75
Tabela 65.	Zestawienie porównań uwzględnionych w analizie	76
Tabela 66.	Wyniki kliniczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej	77
Tabela 67.	Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, z uwzględnieniem RSS	77
Tabela 68.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, z uwzględnieniem RSS.....	78
Tabela 69.	Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS.....	79
Tabela 70.	Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, bez uwzględnienia RSS.....	79
Tabela 71.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, bez uwzględnienia RSS.....	80
Tabela 72.	Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS.....	81
Tabela 73.	Wyniki kliniczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej.....	81
Tabela 74.	Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, z uwzględnieniem RSS	82
Tabela 75.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, z uwzględnieniem RSS	83
Tabela 76.	Współczynniki kosztów-użyteczności CUR z uwzględnieniem RSS.....	83
Tabela 77.	Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, bez uwzględnienia RSS	84
Tabela 78.	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i cena progowa, przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, bez uwzględnienia RSS	85
Tabela 79.	Współczynniki kosztów-użyteczności CUR bez uwzględnienia RSS.....	85
Tabela 80.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	86

Tabela 81.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki z RSS	88
Tabela 82.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki z RSS	90
Tabela 83.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki z RSS	93
Tabela 84.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki bez RSS	95
Tabela 85.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki bez RSS	97
Tabela 86.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki bez RSS	100
Tabela 87.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki z RSS	104
Tabela 88.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki z RSS	106
Tabela 89.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki z RSS	109
Tabela 90.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF12 vs SOF+PR12, wyniki bez RSS	111
Tabela 91.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+PR24, wyniki bez RSS	113
Tabela 92.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, porównanie DCV+SOF24 vs SOF+RBV24, wyniki bez RSS	116
Tabela 93.	Porównanie różnicy w SVR z różnicą w QALY w analizach ekonomicznych	143
Tabela 94.	Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej z perspektywy NFZ	147
Tabela 95.	Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu efektywności klinicznej z perspektywy NFZ	148
Tabela 96.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	167
Tabela 97.	Strategia wyszukiwania badań w języku polskim	171
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania badań w bazie PubMed	171
Tabela 99.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane Library	173
Tabela 100.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	173
Tabela 101.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed	175
Tabela 102.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z HCC zastosowana w bazie PubMed	176
Tabela 103.	Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie PubMed	177
Tabela 104.	Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z DC zastosowana w bazie PubMed	177
Tabela 105.	Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA	178
Tabela 106.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	182

Spis wykresów

Wykres 1.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	120
Wykres 2.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	120
Wykres 3.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	122

Wykres 4.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	122
Wykres 5.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	124
Wykres 6.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	124
Wykres 7.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	126
Wykres 8.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	126
Wykres 9.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	128
Wykres 10.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	128
Wykres 11.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	130
Wykres 12.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności rzeczywistej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	130
Wykres 13.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	132
Wykres 14.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	132
Wykres 15.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	134
Wykres 16.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	134
Wykres 17.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	136
Wykres 18.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS	136
Wykres 19.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	138
Wykres 20.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR12, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	138
Wykres 21.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	140
Wykres 22.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+PR24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	140
Wykres 23.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	142
Wykres 24.	Wyniki PSA – przy uwzględnieniu efektywności klinicznej, DCV+SOF12 vs SOF+RBV24, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	142
Wykres 25.	Zależność pomiędzy różnicą SVR a zyskiem QALY w analizie ekonomicznej oraz w odnalezionych analizach ekonomicznych	145
Wykres 26.	Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Copegus oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL.....	170
Wykres 27.	Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Rebetol oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL.....	171

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu MONARCH.....	22
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	174
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)	175
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania pierwotne)	176

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 96.

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 styczniu 2017 roku (rozdz.3.8)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.2, A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich 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
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 2.9, 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 	Rozdz. 4
<ol style="list-style-type: none"> 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	
§ 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. 3.7, A.2.3
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. uzasadnienie zakresów zmienności 	Rozdz. 5
<ol style="list-style-type: none"> 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 	Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdz. 2.5
<ol style="list-style-type: none"> 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	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.2.2, A.2.3

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

ANEKS A.

A.1. Sprzedaż rybawiryny

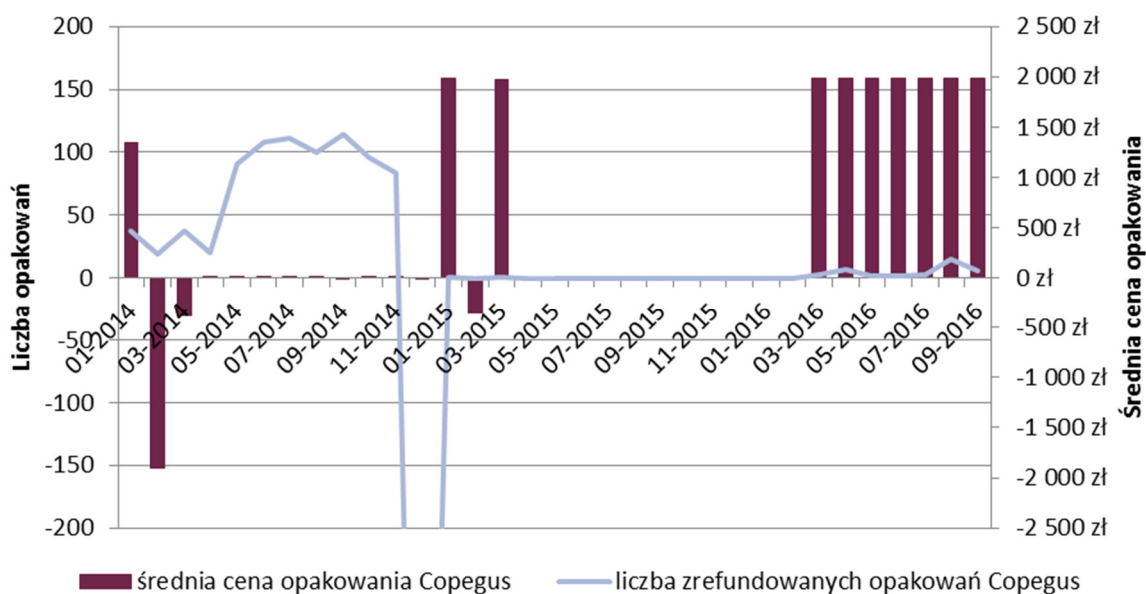
Obecnie rybawiryna stosowana jest w większości schematów leczenia przewlekłego WZW C w ramach programów lekowych w Polsce. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 na dzień 1 stycznia 2017 roku [3] dostępne są dwa preparaty rybawiryny – Copegus i Rebetol. Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonami alfa były pokrywane przez producentów interferonów [116]. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową.

Na podstawie danych sprzedażowych raportowanych przez NFZ [135] od stycznia 2014 do września 2016 roku, dokonano analizy liczby zrefundowanych opakowań oraz średnich kosztów refundacji jednego opakowania preparatów Rebetol oraz Copegus.

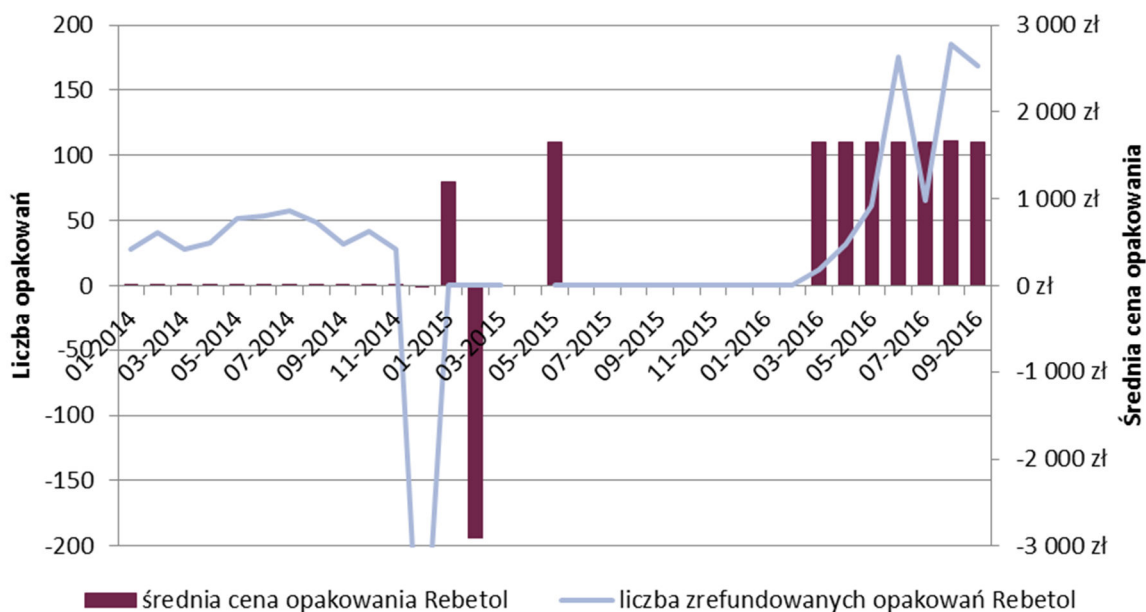
Średnia cena opakowań rybawiryny w 2014 roku wyznaczona na podstawie kwoty refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań była zbliżona do 0 zł. Natomiast dane sprzedażowe NFZ dla 2015 roku oraz początku 2016 roku wskazują na praktycznie zerową liczbę zrefundowanych opakowań preparatów rybawiryny pomimo stosowania jej w programach lekowych (Wykres 26, Wykres 27). Sprzedaż opakowań od marca 2016 rośnie, czemu towarzyszy wartość średniej ceny opakowań zbliżona do ceny wykazowej. Dane te wskazują, iż pokrywanie kosztów rybawiryny jest nadal stosowane przez część producentów.

Wykres 26.

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



Wykres 27.
Liczba zrefundowanych opakowań preparatu Rebetol oraz średnia cena za opakowanie według komunikatów DGL



A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Badania w języku polskim

W celu odnalezienia polskich badań dotyczących populacji chorych na przewlekłe WZW C, polskich danych kosztowych oraz danych specyficznych dla warunków polskich, dokonano przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej [14] oraz bazy PubMed [73] zgodnie ze strategią wyszukiwania przedstawioną poniżej (Tabela 97, Tabela 98).

Tabela 97.
Strategia wyszukiwania badań w języku polskim

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Wirus zapalenia wątroby C	274
Data przeszukania: 23 grudnia 2016		

Tabela 98.
Strategia wyszukiwania badań w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	95 120
#2	Search (poland OR polish)	300 713
#3	Search (#1 AND #2)	1 177
#4	fibrosis AND (stage OR score OR degree) OR genotype OR metavir	421 247

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	Search ((#3 AND #4)	218
#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	3 298 239
#7	#3 AND #6	523
#8	cirrhosis OR hepatocellular OR (liver AND (transplant OR transplantation))	443 793
#9	#3 AND #8	332
#10	#1 OR #8	509 867
#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	1 228 327
#12	#2 AND #10 AND #11	96
#13	#5 OR #7 OR #9 OR #12	861
#14	#5 OR #7 OR #9 OR #12 Filters: Publication date from 2000/01/01	761
Data przeszukania: 23 grudnia 2016		

A.2.2. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania daklataswiru z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z genotypem 3 bez marskości wątroby dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed [73],
- Cochrane Library [78]
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [136],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [137],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [138],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [15],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [139],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [140],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [89],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [141].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 28 grudnia 2016. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające ocenianą interwencję. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 99, Tabela 100). W analizie uwzględniono analizy ekonomiczne dla genotypu 3 oceniające efektywność kosztową

DCV+SOF. Ze względu na to iż wiele analiz przeprowadzana jest bez rozróżnienia na obecność marskości wątroby, w niniejszym przeszukaniu nie dokonano ograniczenia do braku marskości wątroby,

Tabela 99.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników	
		PubMed	Cochrane
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markow model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1021369	60292
#2	"hepatitis c" OR "Hepatitis C Virus Infection" OR "HCV Infection" OR "Hepatitis C Infection" OR "chronic HCV" OR (chronic AND HCV)	78636	6225
#3	daclatasvir	554	87
#4	#1 AND #2 AND #3	40	3
Data przeszukania: 28 grudnia 2016			

Tabela 100.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

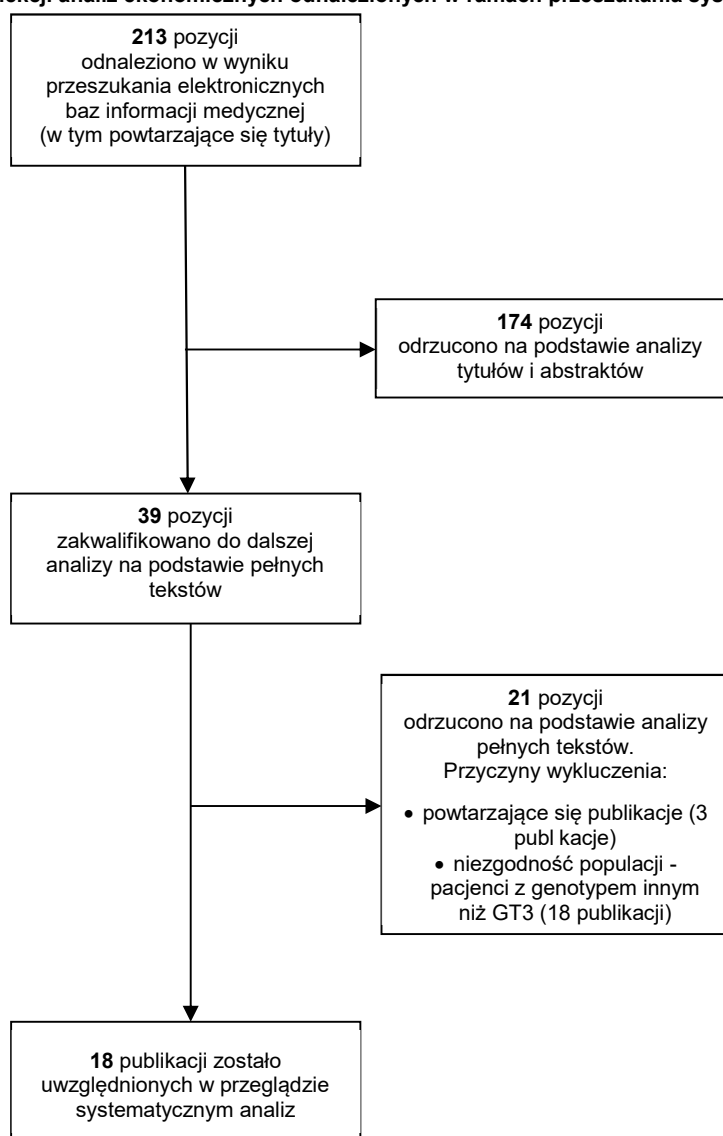
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki ^{a b}							
		ISPOR ^d	PBAC	DARE ^e	CEAR	SMC	CADTH	AOTMiT ^c	NICE
1	daclatasvir	18	59	12	3	2	16	2	6
2	Daklinza	0	39	1	0	2	7	2	1
Data przeszukania		28 grudnia 2016							

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w polskojęzycznej bazie AOTMiT szukano wyrażenia daklataswir; d) wyszukiwanie zostało zawężone przez hasła „cost studies”; e) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

nd – nie dotyczy (nie przeprowadzono przeszukania)

Zaimplementowana strategia wyszukiwania w bazie Pubmed zwróciła 40 wyników, a w bazie Cochrane – 3. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słowa kluczowego pojawiło się łącznie 170 wyników. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 213 rekordów. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 39 prac. Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 18 prac oceniających DCV+SOF w populacji pacjentów z genotypem 3 HCV.

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



A.2.3. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C dokonano przeszukania bazy danych PubMed [73] oraz CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [89]). Przeszukania dokonano 2 czerwca 2016 r.

W pierwszej kolejności szukano przeglądów systematycznych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C. Strategię zastosowaną w bazie PubMed przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 101).

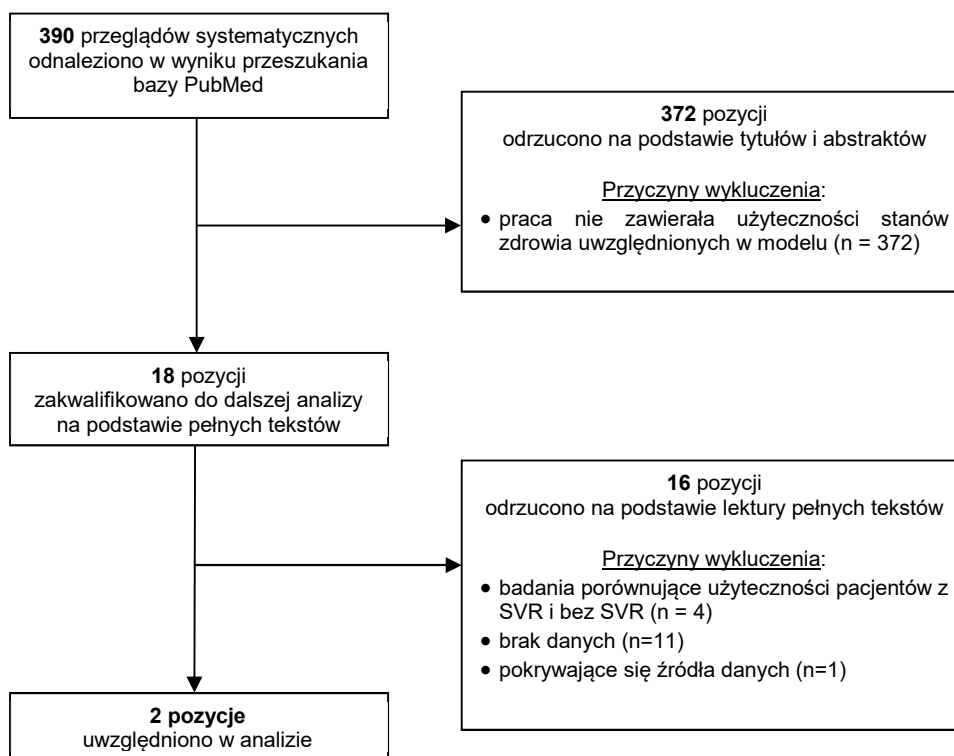
Tabela 101.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie PubMed

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

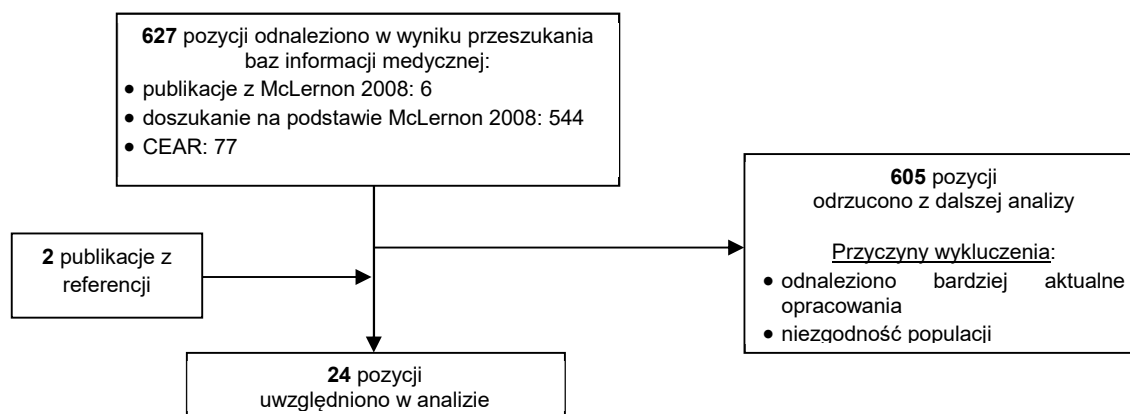
Po przeszukaniu bazy i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 390 abstraktów do analizy pełnotekstowej wybrano 18 publikacji, z których w analizie ostatecznie uwzględniono 2 (Thein 2005 [74], McLernon 2008 [75]). Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3).

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



Następnie dokonano przeszukania opracowań pierwotnych w bazie CEAR oraz na podstawie odnalezionego przeglądu McLernon 2008 w bazie PubMed. Ostatecznie wyłoniono 24 badania pierwotnych opisujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C (Rysunek 4).

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



A.2.4. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 102). Wymagano, aby publikowane dane pochodziły z rejestrów pacjentów z HCC.

W wyniku zastosowanej 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 102.
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.2.5. Progresa choroby u pacjentów z marskością

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed, stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 103). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 240 publikacje, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. W rezultacie wyłoniono 21 publikacje które zakwalifikowano do lektury w wersjach pełnotekstowych.

Tabela 103.
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	3 698 928
#4	review AND systematic	212 828
#5	#15 and #16 and #17 and #18	240
Data przeszukania: 12 maja 2016		

A.2.6. Progresja choroby u pacjentów z DC

W celu zidentyfikowania danych dotyczących progresji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC), dokonano systematycznego przeszukania bazy danych PubMed [73]. Wykorzystaną strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 104).

W wyniku zaimplementowanej strategii odnaleziono 693 publikacji. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów zakwalifikowano do analizy pełnotekstowej 75 publikacji.

Tabela 104.
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	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. Parametry PSA

Tabela 105.
Zestawienie parametrów modelu uwzględnionych w ramach PSA

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
Charakterystyka początkowa populacji					
Age (years)	52,4	12,2	Normalny	Średni wiek pacjentów	
Proportion male (%)	55,50%	3,44%	Beta	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów	
Initial disease severity (%)	F0	4,65%	2,27%	Beta	Rozkład włóknienia wątroby wśród pacjentów bez marskości wątroby
	F1	24,42%	4,63%	Beta	
	F2	33,72%	5,10%	Beta	
	F3	37,21%	5,21%	Beta	
	F4	0,00%	0,00%	Beta	
Efektywność terapii – dane rzeczywiste					
Efficacy F0 Efficacy F1 Efficacy F2 Efficacy F3	DCV+SOF12	96%	2,1%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	85%	2,3%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	88%	4,4%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	88%	4,1%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+PR24
Bezpieczeństwo terapii – dane rzeczywiste					
Disc week 4	DCV+SOF12	1,1%	0,4%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+PR12

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
SOF+PR24	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+PR24	
Diarrhea Incidence	DCV+SOF12	3,8%	0,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	6,2%	1,8%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	10,5%	7,0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	10,5%	7,0%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+PR24
Efektywność terapii – dane kliniczne					
Efficacy F0 Efficacy F1 Efficacy F2 Efficacy F3	DCV+SOF12	97%	1,7%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	89%	1,2%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	95%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	95%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR w ramieniu SOF+PR24
Bezpieczeństwo terapii – dane kliniczne					
Disc week 4	DCV+SOF12	0,0%	0,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	1,5%	0,4%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	2,7%	1,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	2,7%	1,0%	Beta	Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu SOF+PR24
Rash Incidence	DCV+SOF12	5,9%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	13,6%	2,4%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	19,2%	2,5%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	19,2%	2,5%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka w ramieniu SOF+PR24
Diarrhea Incidence	DCV+SOF12	8,9%	1,6%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	10,6%	1,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+RBV24

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis	
SOF+PR12	13,3%	2,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+PR12	
SOF+PR24	13,3%	2,1%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka w ramieniu SOF+PR24	
Nausea Incidence	DCV+SOF12	13,1%	1,9%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu DCV+SOF12
	SOF+RBV24	16,4%	1,2%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu SOF+RBV24
	SOF+PR12	23,5%	2,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu SOF+PR12
	SOF+PR24	23,5%	2,7%	Beta	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności w ramieniu SOF+PR24
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	
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	0,033	0,003	Beta	wyrównana marskość (F4) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	
DC to HCC	0,068	0,018	Beta	niewyrównana marskość (DC) → rak wątrobowokomórkowy (HCC)	
DC to LTx	0,042	0,005	Beta	niewyrównana marskość (DC) → przeszczep wątroby (LT)	
DC to Death (yr 1)	0,125	0,014	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (pierwszy rok)	
DC to Death (yr 2+)	0,125	0,014	Beta	niewyrównana marskość (DC) → zgon (kolejne lata)	
HCC to LTx	0,009	0,003	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → przeszczep wątroby (LT)	
HCC to Death (yr 1)	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (pierwszy rok)	
HCC to Death (yr 2+)	0,421	0,013	Beta	rak wątrobowokomórkowy (HCC) → zgon (kolejne lata)	
LTx (Yr 1) to Death	0,180	0,002	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (pierwszy rok)	
LTx (Yr 2+) to Death	0,046	0,001	Beta	przeszczep wątroby (LT) → zgon (kolejne lata)	
Użyteczności stanów zdrowia					

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
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
Chronic Hepatitis C (F0 State)	0,77	0,015	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F0 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F1 State)	0,77	0,015	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F1 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F2 State)	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F2 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F3 State)	0,66	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F3 – bez SVR”
Chronic Hepatitis C (F4 State)	0,55	0,054	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „Włóknienie wątroby w stadium F4”
Decompensated Cirrhosis	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „niewyrównana marskość wątroby”
Hepatocellular Carcinoma	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „rak wątrobowokomórkowy”
Liver Transplantation (initial year)	0,45	0,031	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w pierwszym roku
Liver Transplantation (subsequent years)	0,67	0,066	Beta	Użyteczność stanu zdrowia „przeszczep wątroby” w kolejnych latach

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 106.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 1002/14 [142]	Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną lub pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów; Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4 lub z wyrównaną marskością; Genotyp 3	1.DCV+SOF ± RBV, 2.brak leczenia, 3.PegIFN+RBV.	Model Markowa, CUA	dożywotni	Szkocja (płatnik publiczny)	<p><u>Pacjenci z włóknieniem wątroby F3-F4</u></p> <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni 1 vs 2: ICUR 11 942 £/QALY 1 vs 3: ICUR 29 589 £/QALY</p> <p>Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną 1 vs 2: ICUR 11 961 £/QALY</p> <p>Pacjenci z przeciwwskazaniem do stosowania interferonów 1 vs 2: ICUR 11 961 £/QALY</p> <p><u>Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby</u></p> <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni 1 vs 2: ICUR 9 766 £/QALY 1 vs 3: ICUR 24 819 £/QALY</p> <p>Pacjenci uprzednio leczeni nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawiryną 1 vs 2: ICUR 10 207 £/QALY 1 vs 3: ICUR 27 892 £/QALY</p>	–
Moshyk 2015 [143]	Pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci uprzednio leczeni; Genotyp 3	1.DCV+SOF12, 2.PegIFN+RBV24, 3.SOF+RBV24.	Model Markowa, CUA	dożywotni, 1 rok	Kanada	<p>Pacjenci wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 120 671 \$/QALY, ΔQALY 0,66 3 vs. 2: ICUR 135 398 \$/QALY, ΔQALY 0,77</p> <p>Pacjenci wcześniej leczeni: 1 vs. 3: 1 dominuje, ΔQALY 0,24</p>	5% (koszty i efekty zdrowotne)
Najafzadeh 2015 [144]	Pacjenci z genotypem 3, wcześniej nieleczeni	1.PegIFN+RBV, 2.SOF+RBV, 3.SOF+DCV, 4.SOF+LDV+RBV.	DES, CUA	dożywotni, 1 rok	USA (perspektywa społeczna)	<p>1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,24 3 vs. 1: ICUR 396 299 \$/QALY, ΔQALY 0,65 4 vs. 1: ICUR 73 236 \$/QALY, ΔQALY 0,85</p>	3% (koszty i efekty zdrowotne)

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Bennett 2016 [90]	Pacjenci z HCV, przyjmujący narkotyki dożylnie, genotyp 3	1.DCV+SOF, 2.PegIFN+RBV, 3.brak leczenia	Model Markowa, CUA	dożywotni	Wielka Brytania (płatn k publiczny)	1 vs. 2: ICUR 43 960 £/QALY (wartość szczytana z wykresu) w przypadku uwzględnienia <i>Treatment uptake</i> w zakresie 10–100%, wartość ICUR spada o 18 016–28 841 £/QALY 1 vs. 3: ICUR 10 670 £/QALY (wartość szczytana z wykresu) w przypadku uwzględnienia <i>Treatment uptake</i> w zakresie 10–100%, wartość ICUR spada o 6 314–8 334 £/QALY	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)
Restelli 2015 [145]	Pacjenci z HCV lub z HCV i HIV, genotyp 3, z wyrównaną marskością wątroby (nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii PegIFN), stadium F3 lub F4	1.DCV+SOF+RBV24 2.PegIFN+RBV+SOF1 2	Model Markowa, CUA	dożywotni	Włochy (płatnik publiczny)	1 vs.2: ICUR 38 613 €/QALY, ΔQALY 0,36	3% (koszty i efekty zdrowotne)
Restelli 2016 [146]	Pacjenci z genotypem 3 oraz marskością wątroby	1. DCV+SOF+RBV12 2. DCV+SOF+RBV16 3. SOF+RBV24	Model Markowa, CUA	dożywotni, 1 rok	Włochy (płatnik publiczny)	1 vs 3: ICUR 38 574 €/QALY, ΔQALY 0,28 2 vs 3: ICUR 16 436 €/QALY, ΔQALY 0,58	3% (koszty i efekty zdrowotne)
McEvan 2015 (PIN73) [147]	Pacjenci z genotypem 3	1.DCV+SOF, 2.SOF+RBV, 3.brak leczenia	Model Markowa, CUA	dożywotni	Wielka Brytania (płatn k publiczny)	Pacjenci wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,129 Pacjenci leczeni: 1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,242 Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania interferonu lub rybawiryny: 1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,197 1 vs. 3: ICUR 7 736 £/QALY, ΔQALY 4,12	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)
McEvan 2015 (PIN68) [148]	Pacjenci z genotypem 3 w stadium F3-F4	1.DCV+SOF, 2.PegIFN+RBV 3.brak leczenia	Model Markowa, CUA	dożywotni	Wielka Brytania (płatn k publiczny)	1 vs. 2: ICUR 30 871 £/QALY, ΔQALY 3,02 1 vs. 3: ICUR 13 442 £/QALY, ΔQALY 5,85	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)
McEvan 2015 (PIN 67) [149]	Pacjenci z HIV oraz genotypem 3 HCV	1. DCV+SOF 2. SOF+RBV	Model Markowa, CUA	dożywotni	Wielka Brytania (płatn k publiczny)	1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,658	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)
McEvan 2015 (PGI 32) [150]	Pacjenci z HIV oraz genotypem 1-4 HCV	1. DCV+SOF 2. SOF+RBV	Model Markowa, CUA	dożywotni	Wielka Brytania (płatn k publiczny)	1 vs. 2: 1 dominuje, ΔQALY 0,44	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Gangan 2016 [151]	Pacjenci z genotypem 3	1. DCV+SOF 2. SOF+RBV 3. PegIFN+RBV	Model Markowa, CUA	30 lat	USA (płatnik publiczny)	1 vs. 3: 500 712\$/QALY 2 vs. 3: 529 143\$/QALY QALY: 1 9,61 2 10,82 3 7,05	5%
Gimeno-Ballester 2016 [152]	Pacjenci z HCV, genotyp 3, pacjenci z umiarkowanym stopniem włóknienia wątroby, pacjenci z marskością wątroby	1. DCV+SOF 2. DCV+SOF+RBV 3. SOF+PegIFN+RBV 4. SOF+RBV 5. PegIFN+RBV24 6. PegIFN+RBV 48	Model Markowa, analiza kosztów użyteczności	dożywotni, 3 miesiące	Hiszpania (płatnik publiczny)	Pacjenci z umiarkowanym stopniem włóknienia wątroby: 3 vs. 5: ICUR 35 276 €/QALY 1 vs. 4: 1 dominuje 1 vs. 5: ICUR 56 178 €/QALY QALY: 1 15,54 3 15,44 4 15,06 5 14,43 Pacjenci z marskością wątroby: 3 vs. 6: ICUR 18 374 €/QALY 2 vs. 6: ICUR 77 378 €/QALY QALY: 2 10,51 3 10,64 6 9,06	3% (koszty i efekty zdrowotne)
CADTH SR0417 [153]	Pacjenci z genotypem 3	1. SOF+DCV, 2. SOF+RBV. 3. PegIFN+RBV	Model Markowa, CUA	dożywotni	Kanada (płatnik publiczny)	1 vs. 2: 1 dominuje w populacji pacjentów wcześniej leczonych i bez marskości wątroby 2 vs. 3: 2 nie jest efektywne kosztowo w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych	-
CADTH SF0467 [154]	Pacjenci z HCV, genotyp 3, bez marskości wątroby	1. DCV+SOF 2. SOF+RBV	CUA	dożywotni	Kanada (płatnik publiczny)	wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 97 158 \$/QALY wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 28 151 \$/QALY	-
PBS – March 2015 PBAC Meeting [155]	Pacjenci z genotypem 2 i 3, wcześniej nieleczeni	1. DCV+SOF, 2. brak leczenia, 3. PegIFN+RBV	Model Markowa, CUA	dożywotni, 1 rok	Australia	1 vs. 2: ΔQALY 1,727 1 vs. 3: ΔQALY 0,471	5% (koszty i efekty zdrowotne)

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA364 [110] Llewellyn 2016 [156]	Pacjenci z genotypem 3	1. DCV+SOF 2. SOF+PegIFN+RBV 3. PegIFN+RBV 4. SOF+RBV 5. brak leczenia	Model Markowa, CUA	dożywotni, 1 rok	UK (płatnik publiczny)	<p>Analiza podmiotu odpowiedzialnego: Pacjenci F3-F4 bez marskości wątroby: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 4+5: 1 zdominowany wcześniej leczeni: 1 vs. 2: 2 dominuje z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 5: ICUR 7 523 £/QALY</p> <p>Pacjenci F4 z marskością wątroby: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 4: ICUR 89 126 £/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 2: ICUR 72 662 £/QALY z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 5: ICUR 11 781 £/QALY</p> <p>Analiza ERG: Pacjenci F3-F4 bez marskości: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 3: ICUR 254 711 £/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 2: 2 dominuje z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 5: ICUR 9 607 £/QALY</p> <p>Pacjenci F4 z marskością wątroby: wcześniej nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 139 045 £/QALY wcześniej leczeni: 1 vs. 2: ICUR 143 489 £/QALY z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 4: ICUR 172 219 £/QALY</p>	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)

Publikacja	Populacja	Interwencje ^a	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
AWMSG Secretariat Assessment Report 1464 [111]	Pacjenci z genotypem 3	1. DCV+SOF+RBV 2. PegIFN+RBV24 3. PegIFN+RBV 48 4. brak leczenia	Model Markowa, CUA	dożywotni	UK (płatnik publiczny)	<p>Pacjenci ≥F3 bez marskości wątroby: wcześnie nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 55 687 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 12 834 £/QALY wcześnie leczeni: 1 vs. 3: ICUR 27 993 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 11 080 £/QALY z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 4: ICUR 11 080 £/QALY</p> <p>Pacjenci z marskością wątroby: wcześnie nieleczeni: 1 vs. 2: ICUR 13 803 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 8 545 £/QALY wcześnie leczeni: 1 vs. 3: ICUR 22 352 £/QALY 1 vs. 4: ICUR 8 545 £/QALY z przeciwwskazaniami do interferonu: 1 vs. 4: ICUR 8 545 £/QALY</p>	3,5% (koszty i efekty)

a) DCV – daklataswir, SOF – sofosbuwir; PegIFN – peginterferon α; RBV – rybawiryna;