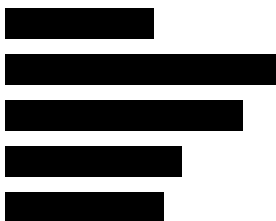


ANALIZA EKONOMICZNA

EPCLUSA W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPIE 1

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: maj 2017

Projekt dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4331.3.2017.TT.2. Dostosowanie zakończono dnia 23.11.2017 r.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	9
1. WPROWADZENIE	16
1.1. Cel.....	16
1.2. Problem zdrowotny	17
1.3. Interwencja oceniana	18
1.4. Komparatory.....	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
2. METODYKA	23
2.1. Technika analityczna.....	23
2.2. Struktura modelu	24
2.3. Populacja docelowa	25
2.4. Porównywane interwencje	25
2.5. Perspektywa analizy	26
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.7. Efekty zdrowotne.....	27
2.8. Koszty.....	28
2.9. [REDAKOWANA]	
2.10. Dyskontowanie.....	30
2.11. Korekta połowy cyklu	30
2.12. Próg opłacalności.....	31
2.13. Analiza wrażliwości	31
3. DANE ŹRÓDŁOWE	33
3.1. Charakterystyka populacji.....	33
3.2. Efektywność interwencji.....	39
3.3. Progresja choroby	40
3.4. Śmiertelność	56
3.5. Bezpieczeństwo interwencji	63
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	70
3.7. Koszty.....	80
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU	93

4.1. Struktura modelu	93
4.2. Zasada działania	96
4.3. Opcje modelu	97
5. WYNIKI.....	99
5.1. Populacja pacjentów bez CC / z CC	99
5.2. Populacja pacjentów z DC	112
6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	115
6.1. Populacja pacjentów bez CC / z CC	115
6.2. Populacja pacjentów z DC	179
6.3. Podsumowanie.....	187
7. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	189
7.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	189
7.2. Wyniki w populacji bez CC / z CC.....	191
7.3. Wyniki w populacji z DC.....	242
7.4. Podsumowanie.....	249
8. WALIDACJA.....	251
8.1. Walidacja wewnętrzna	251
8.2. Walidacja konwergencji.....	251
8.3. Walidacja zewnętrzna	253
9. PODSUMOWANIE	256
9.1. Podsumowanie wyników w formie tekstowej	256
9.2. Podsumowanie wyników w formie tabelarycznej.....	262
10. WNIOSKI	265
11. OGRANICZENIA.....	266
12. Dyskusja	268
13. Bibliografia	270
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	280
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	289
ANEKS A.	292
A.1. Strategie wyszukiwania.....	292
A.2. Szczegółowe dane bezpieczeństwa terapii	300
A.3. Parametry PSA	303

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne 306

INDEKS SKRÓTÓW

3D12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS przez 12 tyg.
3D8	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS przez 8 tyg.
3DR12	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS +RBV przez 12 tyg.
3DR24	Terapia złożona z OBV/PTV/r + DAS + RBV przez 24 tyg.
AE	Działanie(a) niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWTTC	Walijski Ośrodek Terapeutyczny i Toksykologiczny (<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Marskość wątroby wyrównana (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility Ratio</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
DARE	Baza danych DARE (<i>The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i>)
DAS	Dazabuwir
DC	Marskość wątroby niewyrównana / zdekompensowana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
EAP	Program rozszerzonego dostępu do leków (<i>English Expanded Access Program</i>)
ELTR	Europejski Rejestr Transplantacji Wątroby (<i>European Liver Transplant Registry</i>)

EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GT	Genotyp
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HUI	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Health Utility Index</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-utility Ratio</i>)
IFN	Interferon
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
LDV	Ledipaswir
LS8	Terapia złożona z SOF/LDV przez 8 tyg.
LS12	Terapia złożona z SOF/LDV przez 12 tyg.
LS24	Terapia złożona z SOF/LDV przez 24 tyg.
LSR12	Terapia złożona z SOF/LDV + RBV przez 12 tyg.
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver Transplant</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBV/PTV/r	Ombitasvir/parytaprewir/rytonawir
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PegIFNα	Pegylowany Interferon α (<i>Pegylated Interferon α</i>)
PL	Program lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted Life Years</i>)
RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
■	■
SF-36	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (<i>Medical Outcome Study Short Form 36</i>)
SF-6D	Indeks użyteczności stanu zdrowia uzyskany z SF-36
SG	Metoda loterii (<i>Standard gamble</i>)
SOF	Sofosbuwir
SOF/LDV	Sofosbuwir/ledipaswir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
SVR12 / SVR24	Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12 / 24 tygodniu od zakończenia leczenia
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time Trade Off</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
VEL	Welpataswir
VEL/SOF	Terapia złożona VEL/SOF przez 12 tyg.
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkę 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo schematu VEL/SOF ± RBV oraz komparatorów. Analizę opłacalności przeprowadzono w populacji docelowej zdefiniowanej zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, tj. dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C wywołanym zakażeniem HCV o genotypie 1 (w tym u chorych z niewyrównaną marskością wątroby).

W zależności od podgrupy pacjentów oceniana interwencja stosowana jest w monoterapii lub razem z rybawiryną (RBV). W analizowanej populacji u chorych z niewyrównaną marskością wątroby schemat z RBV jest wskazany jako schemat z wyboru. Czas terapii, bez względu na zastosowany schemat wynosi 12 tygodni. Wybór komparatorów zależy od genotypu wirusa oraz innych czynników określających możliwość zastosowania potencjalnych terapii.

Populacja	Komparator	Czas terapii
GT1	LDV/SOF	8 ^a lub 12 lub 24 tyg.
	LDV/SOF + RBV	12 tyg.
	OBV/PTV/r + DAS	8 ^a lub 12 tyg.
	OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tyg. – pacjenci bez CC, 24 tyg. – pacjenci z CC
GT1 oraz DC	LDV/SOF + RBV	12 tyg.

GT – genotyp wirusa; CC – marskość wątroby wyrównana, DC – niewyrównana marskość wątroby; LDV – ledipaswir, SOF – sofosbuwir, RBV – rybawiryna, OBV/PTV/r – ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, DAS - dazabuwir

a) zgodnie z zapisami ChPL schemat 8 tyg. można rozważyć u pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby

Na potrzeby przeprowadzenia analizy wykorzystano model symulacyjny przebiegu przewlekłego WZW C dostarczony przez Zamawiającego. Narzędzie to jest modelem Markowa umożliwiającym dożywotnie śledzenie rozwoju choroby i towarzyszących jej powikłań. W modelu wyróżniono stany zdrowia zależne od stanu klinicznego pacjentów (trwała odpowiedź wirusologiczna – SVR, brak marskości wątroby, marskość wątroby, niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, zgon). Pacjenci przemieszczają się między stanami zdrowia w cyklach 2-tygodniowych (pierwsze 72 tygodnie), 24-tygodniowym a następnie rocznym. Rozwój powikłań wątrobowych modelowany jest na podstawie danych z badań i rejestrów dotyczących progresji choroby. Struktura i założenia modelu są zbliżone do innych opublikowanych modeli przewlekłego WZW C.

Model dostosowano do warunków polskich w zakresie następujących parametrów: efektywności porównywanych interwencji, danych kosztowych, użyteczności stanów zdrowia, charakterystyk populacji pacjentów z WZW C w Polsce, a także polskiej praktyki klinicznej i wnioskowanego zakresu refundacji VEL/SOF. Efektywność przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej. W celu określenia użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych medycznych. Koszty oraz charakterystyki pacjentów przyjęto na podstawie polskich źródeł danych. Ponadto określono na nowo prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w modelu.

Cenę preparatu Epclusa uzyskano od Zamawiającego, podobnie jak cenę preparatu Harvoni, którego producentem jest również Zamawiający. [REDACTED]

[REDACTED]. Ceny pozostałych leków uzyskano na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych lub na podstawie informacji z przetargów na dostawę leków. Ponadto w analizie uwzględniono koszty diagnostyki i monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych oraz koszty stanów zdrowia. Ze względu na współpłacenie pacjentów w przypadku leczenia działań niepożądanych oraz kosztów stanów zdrowia analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono odsetek pacjentów uzyskujących SVR, koszty leczenia, oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5% (nie dyskontowano LY). Próg opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

■ Wyniki porównania ze schematami stosowanymi w populacji ogólnej

Wyniki oceny klinicznej

[REDACTED]

Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text]

Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Epclusa zawierającego w jednej tabletkie 400 mg sofosbuwiru (SOF) oraz 100 mg welpataswiru (VEL) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) zakażonych wirusem HCV o genotypie 1 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10 B 18.2) zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby.

Interwencja

Preparat Epclusa zawierający w jednej tabletkie 400 mg SOF oraz 100 mg VEL, przyjmowana raz na dobę z lub bez rybawiryny (RBV) przez okres 12 tygodni.

Komparatory

W zależności od podgrupy pacjentów (poziom zwłóknienia wątroby) komparatorami w analizie są:

- sofosbuwir/ledipaswir (SOF/LDV) stosowany przez 8, 12 lub 24 tygodnie,
- sofosbuwir/ledipaswir stosowany z rybawiryną (SOF/LDV + RBV) stosowane przez 12 tygodni,
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (OBV/PTV/r + DAS) stosowane przez 8 lub 12 tygodni,
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + rybawiryna (OBV/PTV/r + DAS + RBV) stosowane przez 12 lub 24 tygodnie.

Punkty końcowe

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

- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

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

WZW C przenosi się przez krew, do infekcji wirusem dojść może wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Szacuje się, iż w Polsce około 60–90% zakażeń HCV prowadzących do rozwoju WZW C jest pochodzenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. Do zakażenia może dojść potencjalnie podczas każdego uszkodzenia skóry lub błon śluzowych przy użyciu sprzętu medycznego skażonego wirusem. Sporadycznie dochodzi do infekcji w trakcie zabiegów dentystycznych, fryzjerskich, kosmetycznych (manicure), wykonywania tatuaży i piercingu oraz w warunkach domowych poprzez wspólne używanie szczoteczki do zębów, maszynki do golenia, ręczników. W wielu przypadkach źródło zakażenia pozostaje nieznanne.

Według klasyfikacji Simmondsa definiuje się 6 głównych genotypów (GT) wirusa HCV. (cyfry 1–6). Genotyp 1, 2, 3 występuje globalnie, genotyp 4 i 5 głównie obserwuje się w Afryce, natomiast genotyp 6 występuje najczęściej w Azji. Patogenność i podatność wirusa na leczenie jest silnie związana z genotypem. Zakażenie wirusem HCV o GT1 wiąże się z niską odpowiedzią na monoterapię interferonem, jak również na terapię interferonem skojarzonym z rybawiryną (RBV) i było istotnym ograniczeniem w czasach, gdy opcje te stanowiły standard terapeutyczny. Wdrożenie do terapii leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) w sposób stopniowy zwiększało skuteczność terapii, zwłaszcza u chorych zakażonych HCV. Obecnie dostępne leki pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1-2 oraz GT4-6, z kolei pacjentów zakażonych GT3 HCV ciągle uznaje się za grupę trudną do leczenia. Wykazano ponadto że GT3 HCV zakłóca metabolizm lipidów i glukozy, a w konsekwencji powoduje zwiększoną podatność do rozwoju marskości wątroby oraz pojawienia się raka wątrobowokomórkowego (HCC).

Przewlekłe WZW C przez długi okres może przebiegać bezobjawowo. Niekiedy pierwsze objawy choroby pojawiają się dopiero w wyniku rozwijającej się marskości wątroby. U większości pacjentów (około 70%) przewlekłe WZW C manifestuje się też w postaci niespecyficznych objawów pozawątrobowych, takich jak: osłabienie, parestezje, ból mięśni, świąd skóry, zespół suchości błon śluzowych.

W przebiegu przewlekłego WZW C samoistną eliminację wirusa obserwuje się sporadycznie z częstością szacowaną na około 0,02% rocznie. W przeważającej większości przewlekłe WZW C jest chorobą progresywną, a w trakcie jej przebiegu obserwuje się postępujące uszkodzenie wątroby na skutek długotrwałego procesu zapalnego. W miejscu uszkodzonego mięszu dochodzi do nadmiernego gromadzenia się elementów macierzy zewnątrzkomórkowej zastępowanej następnie przez tkankę łączną. W konsekwencji powoduje to bliznowacenie narządu, określane mianem włóknienia. Zaburzenia będące skutkiem włóknienia wątroby prowadzą do pogorszenia wydolności narządu oraz zaburzeń przepływu krwi przez narząd, co w konsekwencji może prowadzić do nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, żółtaczki, a nawet do zgonu. Uważa się, iż jedynym skutecznym sposobem leczenia włóknienia wątroby jest usunięcie przyczyny choroby, zatem w przypadku WZW C będzie to leczenie przeciwwirusowe zmierzające do eliminacji wirusa z organizmu. W najbardziej zaawansowanych stadiach przewlekłego WZW C dochodzi do rozwoju ciężkich i zagrażających życiu powikłań, w tym marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby oraz HCC.

Celem terapii przeciw WZW C jest całkowita eliminacja zakażenia HCV, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a także ograniczenie ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inne osoby. W praktyce klinicznej miarą skuteczności terapii jest uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, której ocena opiera się na pomiarze poziomu HCV RNA we krwi w określonych momentach terapii oraz po jej zakończeniu. SVR, czyli niewykrywalny poziom wirerii mierzony zazwyczaj w 12 tyg. lub rzadziej w 24 tyg. po zakończeniu leczenia, silnie koreluje z wyeliminowaniem wirusa i trwałym wyleczeniem, stąd w praktyce klinicznej stanowi główny cel terapeutyczny.

W 2015 roku w Polsce odnotowano najwyższą jak dotąd liczbę nowych zachorowań na WZW C wynoszącą 4,32 tys. przypadków. Liczba rozpoznań WZW C w roku 2016 była porównywalna i wyniosła 4,28 tys. przypadków. Najnowsze krajowe doniesienia epidemiologiczne wskazują, że przewlekłe zakażonych jest około 165 tys. dorosłych.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniana

Interwencje ocenianą w niniejszej analizie stanowi terapia welpataswir/sofosbuwir (VEL/SOF, preparat Epclusa). Jedna tabletkę preparatu Epclusa zawiera 400 mg sofosbuwiru oraz 100 mg welpataswiru.

Produkt Epclusa jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych. Zalecaną dawkę produktu stanowi jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę. Zalecane schematy leczenia i czas trwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Zalecane schematy i czas trwania leczenia za pomocą preparatu Eplusa

Populacja	Schemat	Czas leczenia
Brak marskości wątroby lub wyrównana marskość wątroby	VEL/SOF	12 tygodni
Niewyrównana marskość wątroby	VEL/SOF + RBV	

Szczegółowy opis ocenianej interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Obecnie VEL/SOF nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Dostępne są inne leki finansowane w ramach dwóch programów lekowych:

- B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C (ICD-10 B 18.2),
- B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) [3].

Wybór schematu leczenia przewlekłego WZW C zależy jest od genotypu wirusa oraz innych czynników określających możliwość zastosowania potencjalnych terapii. Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r., ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zalecają, by wybór komparatora dokonywany był w oparciu o warunki polskie uwzględniające m.in. rozpowszechnienie i skuteczność dostępnych opcji terapeutycznych. Ponadto selekcja komparatorów z jakimi należy porównać ocenianą interwencję w ramach raportu HTA, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecanymi schematami terapeutycznymi u dorosłych chorych z przewlekłym WZW C są terapie oparte na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA). Spośród tych leków dostępne w Polsce w ramach programów lekowych od 1 maja 2017 r. są następujące preparaty: Daklinza (daklataswir), Exviera (dazabuwir), Harvoni (sofosbuwir / ledipaswir), Olysio (symeprewir), Sovaldi (sofosbuwir), Viekirax (ombitaswir / parytaprewir / rytonawir), Zepatier (elbaswir / grazoprewir).

Po przeanalizowaniu zapisów programu lekowego (B.71), wytycznych postępowania oraz danych refundacyjnych NFZ, dotyczących m.in. wielkości sprzedaży poszczególnych leków uznano, że komparatorami w niniejszej analizie będą schematy leczenia oparte na: sofosbuwir/ledipaswir lub ombitaswir / parytaprewir / rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem. W przypadku pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby komparatorami będą schematy oparte na sofosbuwirze/ledipaswirze. Pozostałe z leków nie są wymieniane jako zalecane do stosowania w analizowanej populacji chorych lub ich stosowanie w Polsce jest znikome.

Szczegółowe zestawienie komparatorów oraz uwzględnionych schematów terapeutycznych znajduje się w rozdziale 2.4. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów wraz z ich szczegółowymi charakterystykami znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Ze względu na przewlekły charakter analizowanej jednostki chorobowej oraz występowanie powikłań generujących wysokie koszty leczenia w okresie całego życia pacjenta analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W niniejszej analizie współpłacenie obejmuje wydatki związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia oraz związane z leczeniem działań niepożądanych terapii przeciwwirusowej.

Metodyka analizy ekonomicznej została oparta na podstawie wniosków z analizy efektywności klinicznej [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEL/SOF ± RBV oraz opcjonalnych technologii stosowanych w populacji docelowej analizy. W ramach analizy klinicznej nie wyróżniano szczególnych podgrup pacjentów (m.in. ze względu na wcześniejsze leczenie czy też brak / obecność wyrównanej marskości wątroby (CC)), zaś ocenę skuteczności poszczególnych terapii określono w obrębie pacjentów z WZW C o genotypie 1. Jedyną podgrupą pacjentów w analizie klinicznej dla której przeprowadzono osobną ocenę, są chorzy z niewyrównaną marskością wątroby.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dodatkową ocenę skuteczności terapii VEL/SOF w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami DAA. W ramach programów lekowych obecnie dla pacjentów z GT1 dostępna są terapie o wysokiej skuteczności, co przekłada się najprawdopodobniej na niewielką liczbę pacjentów z takiej podgrupy (niepowodzenie DAA). Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2017 spośród rekomendowanych schematów leczenia po niepowodzeniu DAA żaden nie jest finansowany w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz Zdecydowano się o nieuwzględnieniu tej podgrupy chorych w dalszych obliczeniach analizy ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej przedstawiono ocenę opłacalności VEL/SOF u chorych zakażonych wirusem o genotypie 1 oraz dodatkowo w populacji chorych z niewyrównaną marskością wątroby. Dane w zakresie skuteczności poszczególnych interwencji przyjęto na podstawie danych o skuteczności wyznaczonych bezpośrednio w badaniach klinicznych. Nie wyróżniano żadnych podgrup pacjentów, za wyjątkiem sytuacji, gdy dany schemat może być stosowany wyłącznie u chorych bez marskości wątroby lub wyłącznie u chorych z wyrównaną marskością wątroby. Dane w zakresie bezpieczeństwa, analogicznie jak w analizie klinicznej, oceniono w obrębie poszczególnych interwencji/komparatorów.

W analizie ekonomicznej głównym parametrem określającym skuteczność jest odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). W badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej jest to I-rzędowy punkt końcowy, na podstawie którego oceniano efektywność poszczególnych interwencji. Ponadto zgodnie z informacjami w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) uzyskanie odpowiedzi SVR12 stanowi istotny czynnik predykcyjny dla uzyskania odpowiedzi SVR24, tj. w 24 tygodniu od zakończenia leczenia [5–7]. Potwierdzają to również wyniki 4 badań włączonych do analizy klinicznej badań, gdzie raportowano wyniki zarówno dla punktu końcowego SVR12 jak i SVR24 [8–11].

Badania wskazują, iż skuteczne leczenie przeciwwirusowe prowadzące do eliminacji HCV z organizmu stanowi istotny czynnik ograniczający tempo rozwoju zwłóknienia, marskości wątroby oraz innych powikłań przewlekłego WZW C. Korzystne rokowanie w populacji uzyskującej trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) potwierdzono w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Morisco 2013 obejmującym 150 pacjentów z SVR. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 lat (około 35% pacjentów obserwowano powyżej 10 lat) odnotowano tylko jeden zgon, a powikłania wątrobowe raportowano zaledwie u 3 chorych. Według autorów niska śmiertelność z powodów wątrobowych w tak długim czasie dowodzi, iż wśród pacjentów z WZW C osiagających SVR ryzyko rozwoju powikłań odległych jest marginalne, a co za tym idzie uzyskanie SVR stanowi dobry marker trwałego wyleczenia przewlekłego WZW C [12].

Z kolei wyniki randomizowanego badania HALT-C, przeprowadzonego u 1050 pacjentów z histologicznie zaawansowanym WZW C, którzy nie osiągnęli SVR po leczeniu PegIFN α i RBV, wskazują na wysokie ryzyko progresji oraz dużą śmiertelność w tej grupie chorych. Średnie roczne ryzyko progresji do marskości wątroby wynosiło 9,9%, natomiast w 8-letnim okresie obserwacji odnotowano 12% zgonów lub transplantacji (oceniano łącznie), w tym u 31% chorych z marskością wątroby wykonano przeszczep. Średnia roczna częstość powikłań wątrobowych wynosiła 3,3% u pacjentów ze zwłóknieniem oraz 7,5% u osób z marskością wątroby [13].

Przytoczone powyżej wnioski potwierdzają wyniki trzech przeglądów systematycznych Morgan 2013 [14], Singal 2010 [15] i Smith-Palmer 2015 [16], w których analizowano związek pomiędzy odpowiedzią SVR a ryzykiem wystąpienia odległych powikłań WZW C. Metaanaliza uzyskanych wyników wykazała, że ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego, a także niewyrównanej marskości wątroby i zgonu związanego z chorobą wątroby jest istotnie statystycznie niższe u pacjentów, u których uzyskano SVR, niż u pacjentów z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Z kolei w ramach przeglądu Bernstein 2002 [17] wykazano, że uzyskanie odpowiedzi SVR istotnie wpływa na poprawę jakości życia. Wyniki tych czterech przeglądów szczegółowo omówiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi dla WZW C wybór leczenia zależy m.in. od genotypu wirusa. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*) powinni być traktowani jako

osobna populacja. W związku z tym wyniki analizy wygenerowano osobno dla pacjentów bez DC (tj. brak CC lub CC) oraz osobno dla podgrupy z DC. Ponadto przyjęcie takiego podziału uzasadnione jest również dostępnością danych w badaniach klinicznych. Zgodnie z podejściem zastosowanym w ramach niniejszego raportu HTA, uwzględniono wyłącznie schematy leczenia, które mogą być stosowane w ramach obowiązujących programów lekowych oraz które są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji względem komparatorów. Biorąc pod uwagę dostępność danych efektywność interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie wyników z porównania pośredniego metodą jakościową. Podejście to jest zgodne z zastosowanym w ramach analizy klinicznej [2].

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia VEL/SOF charakteryzuje się zbliżonym poziomem bezpieczeństwa z placebo (porównanie bezpośrednie w ramach badania ASTRAL-1). Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w przypadku działań niepożądanych ogółem (lub ciężkich ogółem) ich częstość występowania w przypadku terapii VEL/SOF jest zbliżona jak dla schematów SOF/LDF ± RBV oraz OBV/PTV/r ± DAS ± RBV stosowane przez 12 tygodni. W przypadku schematów 24-tygodniowych odsetek występowania działań niepożądanych (w tym ciężkich) jest wyższy.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], 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 przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy CUA dokonano adaptacji dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu *Cost-effectiveness model for sofosbuvir/velpatasvir and sofosbuvir/velpatasvir + GS-9857*, nazywanego dalej oryginalnym modelem lub modelem dostosowywanym. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację parametrów modelu w zakresie danych o efektywności porównywanych interwencji, danych kosztowych, użyteczności stanów zdrowia, charakterystyk populacji pacjentów z WZW C w Polsce, a także polskiej praktyki klinicznej i wnioskowanego zakresu refundacji VEL/SOF. W pliku obliczeniowym wprowadzono niezbędne modyfikacje, nieingerujące w podstawowe obliczenia modelu, które są wymagane w przypadku analiz ekonomicznych składanych w ramach wniosku refundacyjnego w Polsce (takie jak wyznaczenie ceny progowej czy uwzględnienie dodatkowej perspektywy w analizie). Warto wspomnieć, że model ten został wykorzystany w analizie ekonomicznej dla VEL/SOF, która została oceniona przez agencję NICE [18].

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.

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, które pozwalałyby na wykazanie wyższości schematu VEL/SOF ± RBV względem komparatora (dane o efektywności przedstawiono w rozdz. 3.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, *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.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa, porównujący koszty i efekty zdrowotne związane z interwencjami stosowanymi w terapii przewlekłego WZW C w dożywnym horyzoncie czasowym.

W modelu wyróżniono 10 stanów zdrowia, dla których przypisywane są koszty, użyteczności oraz prawdopodobieństwa zgonu. Ponadto określone są prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami. Długość cyklu w modelu wynosi 2 tygodnie dla pierwszych 72 tygodni, następnie następuje cykl o długości 24 tygodni i dalej cykle o długości jednego roku aż do końca horyzontu czasowego analizy.

Modelowanie obejmuje dwa zasadnicze etapy:

- leczenie przeciwwirusowe (etap I),
- przebieg choroby po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego (etap II).

Po zakończeniu terapii pacjenci, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (mierzoną w modelu po 24. tygodniach od zakończenia leczenia), przechodzą do stanów „Odpowiedź SVR - brak marskości wątroby”, „Odpowiedź SVR – marskość wątroby” lub „Odpowiedź SVR – niewyrównana marskość wątroby”, zależnie od stopnia zwłóknienia wątroby w którym rozpoczęli leczenie. Uzyskanie odpowiedzi skutkuje tym, że w długim okresie naliczane są niższe koszty oraz wyższe użyteczności. Ponadto w przypadku stanów „brak marskości wątroby” oraz „marskość wątroby” niższe jest prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań wątrobowych, takich jak niewyrównana marskość wątroby (DC, *decompensated cirrhosis*), rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*), a w długiej perspektywie przeszczepu wątroby.

U pacjentów, którzy nie uzyskują trwałej odpowiedzi wirusologicznej, po zakończeniu leczenia będzie następować progresja choroby zgodnie z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami zdrowia

w naturalnym przebiegu WZW C. Ponadto zgodnie ze strukturą modelu, u pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie możliwe jest wystąpienie nawrotu zakażenia. Od momentu jego wystąpienia, u takiego pacjenta również będzie następować progresja choroby, tak jak u osób bez odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowy opis struktury modelu, ilustracja graficzna oraz opis dokonanych zmian na potrzeby dostosowania znajdują się w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C, zakażeni wirusem HCV o genotypie 1 ze stwierdzonym włóknieniem wątroby.

W obliczeniach analizy ekonomicznej wejściowa kohorta pacjentów, w zależności od porównania, obejmuje pacjentów:

- z genotypem 1 bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby, gdzie rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne stopie zwłóknienia jest zgodny z określoną charakterystyką początkową (rozd. 3.1.1),
- z genotypem 1 bez marskości wątroby, jeżeli interwencja oceniana lub komparator jest możliwy do zastosowania wyłącznie u chorych bez marskości wątroby,
- z genotypem 1 oraz marskością wątroby (wyrównaną), jeżeli interwencja oceniana lub komparator jest możliwy do zastosowania wyłącznie u chorych z marskością wątroby,
- z niewyrównaną marskością wątroby.

2.4. Porównywane interwencje

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego oraz obowiązujących programów leczenia przewlekłego WZW C a także wytycznymi postępowania, wybór schematu leczenia zależy od genotypu wirusa oraz innych czynników określających możliwość zastosowania potencjalnych terapii.

W ramach niniejszej analizy ocenianymi interwencjami są następujące schematy leczenia:

- VEL/SOF stosowany przez 12 tygodni u pacjentów bez marskości lub z marskością wątroby (wyrównaną),
- VEL/SOF + RBV stosowany przez 12 tygodni u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

W poniższej tabeli zestawiono komparatory dla terapii VEL/SOF ± RBV uwzględnione w niniejszej analizie. Zgodnie z zapisami programu lekowego oraz ChPL w przypadku terapii opartych na SOF/LDV czas terapii wynosi od 8 do 24 tyg., zaś w przypadku terapii opartych na OBV/PTV/r + DAS od 8 do 24 tyg.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej dla każdej podgrupy ze względu na genotyp wirusa HCV.

Tabela 2.
Zestawienie komparatorów dla VEL/SOF ± RBV

Populacja	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Skrót	Uwagi
GT1	LDV/SOF	8 tyg.	LS8	schemat opcjonalny, tylko pacjenci bez CC
	LDV/SOF	12 tyg.	LS12	-
	LDV/SOF	24 tyg.	LS24	-
	LDV/SOF + RBV	12 tyg.	LSR12	-
	OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tyg.	3DR12	tylko pacjenci z GT 1a bez CC
	OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tyg.	3DR24	tylko pacjenci z GT 1b oraz z CC
	OBV/PTV/r + DAS	8 tyg.	3D8	tylko pacjenci z GT 1b oraz bez CC
	OBV/PTV/r + DAS	12 tyg.	3D12	tylko pacjenci z GT 1b
GT1 oraz DC	SOF/LDV + RBV	12 tyg.	LSR12	-

Zgodnie z przyjętą metodyką analizy dla porównania VEL/SOF względem komparatorów wejściową kohortę w modelu stanowią pacjenci z włóknieniem wątroby w dowolnym stopniu (bez lub z wyrównaną marskością wątroby), za wyjątkiem porównań VEL/SOF względem terapii LS8, 3D8 oraz 3DR12, gdzie wejściową kohortę stanowią chorzy bez marskości wątroby, zaś w przypadku porównania VEL/SOF względem 3DR24 wejściową kohortę stanowią chorzy z wyrównaną marskością wątroby. Ponadto osobną grupę stanowią chorzy z niewyrównaną marskością wątroby (DC).

2.5. Perspektywa analizy

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

Ze względu na obowiązujący sposób finansowania (program lekowy) leczenie przeciwwirusowe finansowane jest w całości ze środków płatnika publicznego. Współpłacenie w niniejszej analizie obejmuje koszty związane z leczeniem powikłań przewlekłego WZW C oraz działań niepożądanych związanych z poszczególnymi schematami leczenia.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

W pliku obliczeniowym możliwa jest zmiana długości horyzontu czasowego analizy w taki sposób, aby symulacja kohorty trwała do osiągnięcia średniego wieku równego 50, 60 lub 80 lat. W obliczeniach analizy, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz 15) i przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego do ukończenia przez pacjentów 60 lat (15a) lub 50 lat (15b). Biorąc pod uwagę początkowy wiek pacjentów (rozdz. 3.1.1) przekłada się to na horyzont czasowy równy ok. 14,6 lub 4,6 lat dla pacjentów bez / z wyrównaną marskością oraz ok. 2 lata dla pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (tylko scenariusz 15a).

2.7. Efekty zdrowotne

Podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności obejmują:

- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Skuteczność terapii przeciwwirusowej została określona w analizie za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*). Wyniki w zakresie SVR, określające skuteczność terapii przeciwwirusowej, są głównym czynnikiem determinującym różnice w pozostałych efektach zdrowotnych: LY oraz QALY. W przypadku ocenianej interwencji, tj. schematu VEL/SOF ± RBV w badaniach klinicznych ocena efektywności dokonywana była po 12 tygodniach od zakończenia terapii [2]. W przypadku komparatorów, zgodnie z zapisami obowiązujących programów lekowych ostatniej oceny SVR należy dokonać po 24 tygodniach (SVR24) od zakończenia leczenia przeciwwirusowego [3]. W badaniach klinicznych dla komparatorów pierwszym punktem końcowym w zakresie efektywności jest uzyskanie SVR także po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (SVR12). Zgodnie z zapisami ChPL dla preparatu Viekirax wartość predykcyjna dodatnia SVR12 dla SVR24 wynosi 99,8% [5]. Ponadto ChPL dla preparatu Sovaldi (sofosbuvir, nie będący komparatorem u chorych zakażonych wirusem o genotypie 1), zgodność między SVR12 i SVR24 po leczeniu wykazuje dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcyjną wynoszącą 99% [7].

Biorąc pod uwagę dostępność danych oraz trwałość uzyskanej odpowiedzi na leczenie w analizie ekonomicznej efektywność ocenianych interwencji oparto o wyniki odpowiedzi SVR12, zaś jej utożsamienie z odpowiedzią SVR24 nie będzie mieć wpływu na uzyskane wyniki analizy.

Dla każdego schematu leczenia uwzględniono występowanie działań (zdarzeń) niepożądanych. W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie poważne zdarzenia niepożądane. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej. Ponadto dla każdego schematu leczenia wyznaczono odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub innych powodów (brak efektywności, decyzja lekarza lub pacjenta). Opis wykorzystanych danych w zakresie bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 3.5.

Po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określono na podstawie danych z odnalezionych badań, rejestrów i przeglądów literatury opisujących naturalny przebieg choroby. Szczegółowy opis odnalezionych danych znajduje się w rozdziale 3.3. Śmiertelność pacjentów bez marskości wątroby lub z marskością wyrównaną modelowana jest na podstawie tablic trwania życia. Dla pozostałych określono, na podstawie dostępnej literatury, prawdopodobieństwa zgonów w poszczególnych stanach zdrowia. Szczegółowe dane znajdują się w rozdziale 3.4. Parametry progresji choroby oraz śmiertelności (dla stanu DC) są zróżnicowane pomiędzy pacjentami z odpowiedzią / bez odpowiedzi SVR. Opis przeszukania dla tych parametrów znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.4–A.1.6).

Dla każdego ze stanów zdrowia przypisane są wartości użyteczności, określone na podstawie danych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych (opis przeszukania w aneksie A.1.2, zaś szczegółowe dane w rozdziale 3.6). Dodatkowo w modelu istnieje możliwość uwzględnienia zmiany użyteczności związanej ze stosowanym leczeniem przeciwwirusowym – osobno dla każdego z schematu leczenia.

W pliku obliczeniowym dostępne są dodatkowe wyniki oceniające efekty zdrowotne za pomocą następujących punktów końcowych:

- liczba wystąpień CC na 10 000 pacjentów,
- liczba wystąpień DC na 10 000 pacjentów,
- liczba wystąpień HCC na 10 000 pacjentów,
- liczba przeszczepów wątroby na 10 000 pacjentów,
- liczba zgonów na 10 000 pacjentów.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

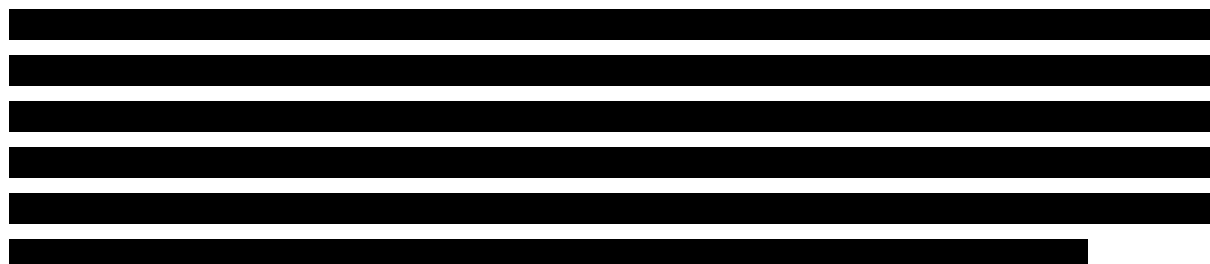
- koszty leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty związane z występowaniem działań niepożądanych,

- koszty związane z modelowanymi powikłaniami (koszty stanów zdrowia).

Koszty leków, monitorowania i diagnostyki wyznaczono na podstawie warunków realizacji świadczeń w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C [3].

Ceny preparatów Epclusa oraz Harvoni otrzymano od Zamawiającego (podmiot odpowiedzialny jest producentem tych leków). Ceny preparatów Viekirax oraz Exviera przyjęto na podstawie odnalezionych przetargów zawartych przez szpitale na zakup i dostarczenie produktów leczniczych. Cenę rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z preparatem Epclusa lub Harvoni określono na podstawie obowiązującego wykazu leków refundowanych w programach lekowych (analiza danych refundacyjnych NFZ wskazuje, że obecna cena oficjalna jest niższa niż cena refundacyjna za ostatnie 12 miesięcy). W przypadku schematu OBV/PTV/r + DAS + RBV nie naliczono dodatkowych kosztów rybawiryny. Producent preparatów Viekirax i Exviera jest również producentem rybawiryny Moderiba [19] i jak wynika z informacji odnalezionych w przetargach jest ona dostarczana za darmo wraz z preparatem Viekirax oraz Exviera [20].

Ceny leków wyznaczone na podstawie danych z przetargów (Viekirax, Exviera) są ok. 5-krotnie niższe niż wynika z cen wykazowych. Wynika to stąd, iż ceny hurtowe leków publikowane w obliczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne, np. w ramach zawartych umów podziału ryzyka (RSS, *Risk-Sharing Scheme*).



Podejście takie uwzględnia najbardziej porównywalne i rzeczywiste koszty terapii, wydaje się zatem najbardziej wiarygodne. Należy pamiętać, że dane z komunikatów NFZ podobnie jak ceny z wykazu leków refundowanych mogą nie odzwierciedlać w pełni realnych kosztów płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianych terapii, ponieważ nie uwzględniają wszystkich rodzajów umów podziału ryzyka zawieranych przez podmioty odpowiedzialne, np. mechanizmu RSS typu payback.

Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęto na podstawie danych odnalezionych w analizie ekonomicznej dla telaprewiru z 2012 roku [21] bądź na podstawie odpowiednich założeń.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, wyrównaną i niewyrównaną marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym, w trakcie i po przeszczepie wątroby i zostały ustalone w wariancie podstawowym analizy na podstawie publikacji Kaczor 2012 [22]. Na potrzeby oszacowania kosztów działań niepożądanych oraz stanów zdrowia wykorzystano również dane publikowane przez Główny

Urząd Statystyczny (GUS) z zakresu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem, w celu zaktualizowania wartości kosztowych wyznaczonych przed rokiem 2016.

Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdziale 3.7.

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 [4]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 16) przetestowano następujący wariant dotyczący stóp dyskontowych: 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 2 tygodnie dla pierwszych 72 tyg. modelowania oraz 1 rok po tym czasie aż do końca horyzontu czasowego analizy. Uwzględnienie początkowo krótszego cyklu pozwala modelować różnice pomiędzy strategiami leczenia o różnej długości okresu stosowania w tym samym modelu. Dla cykli o długości 1 roku zastosowano korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [23], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [24].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 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 analizy kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań bądź w przypadku ich braku przyjmowano arbitralnie 10-25% zakres zmienności danego parametru):

- dla prawdopodobieństw przejść, odsetków pacjentów uzyskujących SVR i użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających zmiany użyteczności związanych z terapią przyjęto rozkład gamma (w przypadku ich uwzględnienia przez Użytkownika w wariancie podstawowym analizy) [25].

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:

- charakterystyki początkowej pacjentów,
- naturalnej progresji choroby,
- śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia oraz zmiany użyteczności w związku z terapią przeciwwirusową,
- kosztów stanów zdrowia,
- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 7.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej określono wartości następujących parametrów określających charakterystykę populacji docelowej:

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

Struktura wiekowa oraz płciowa uwzględnione w obliczeniach analizy mają wpływ jedynie na prawdopodobieństwo zgonu z ogólnych przyczyn (*all-cause mortality*). Masa ciała wpływa na koszty leczenia, gdyż dawkowanie RBV zależne jest od masy ciała pacjenta. Struktura zwłóknienia wpływa na częstość występowania powikłań wątrobowych, gdyż u pacjentów z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest wyższe. Ponadto u takich pacjentów ponoszone są wyższe koszty związane z przebywaniem w danym stanie zdrowia.

Charakterystyki początkowe pacjentów określono na podstawie polskich źródeł danych dotyczących leczenia przeciwwirusowego w Polsce, zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) lub na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych, jeśli odpowiednie dane w polskich badaniach nie zostały określone. W kolejnych rozdziałach przedstawiono szczegółowe dane, które posłużyły do określenia charakterystyki populacji docelowej.

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C o genotypie 1. W odnalezionych badaniach przeważają chorzy z genotypem 1 wirusa HCV, co najpewniej jest wynikiem tego, że większość chorych w Polsce zakażonych jest właśnie wirusem o tym genotypie [26]. Biorąc po uwagę dostępne dane można stwierdzić, że oszacowanie parametrów charakterystyki populacji w niniejszej analizie charakteryzuje się wysoką wiarygodnością.

3.1.1. Zwłóknienie wątroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 7 badań, w których raportowano szczegółowe dane w zakresie rozkładu pacjentów do poszczególnych stopni zwłóknienia. W pracy Kozielowicz 2015 [27] dostępne są dane dla pacjentów leczonych różnymi schematami.

W 4 badaniach (Juszczak 2005 [28], Kaczor 2012 [29], Kołakowska-Rzadzka 2008 [30], Kozielowicz 2015 (terapia dwulekowa) [27]) uzyskane odsetki są zbliżone, zaś do badań tych włączono pacjentów leczonych za pomocą terapii interferonowych w skojarzeniu z rybawiryną. Jedynie w badaniu Mozer-

Lisewska 2016, [31] zaobserwowano wysoki odsetek osób z łagodnym włóknieniem, zwłaszcza w stopniu F1, nie udało się jednak zidentyfikować przyczyny tej rozbieżności.

W pracy Pierucka 2016 [32] przedstawiono dane od pacjentów z nowozdiagnozowanym WZW C. Taki dobór populacji najprawdopodobniej wyjaśnia stosunkowo wysoki odsetek chorych ze zwłóknieniem w stopniu F0.

W badaniach Kozielowicz 2015 [27] (terapia trójlekowa) oraz Flisiak 2016 [33] zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów z marskością wątroby (F4). Najpewniej wynika to z faktu, iż do badań tych włączano pacjentów, którzy otrzymali leczenie za pomocą nowych terapii: odpowiednio za pomocą terapii trójlekowej z boceprewirem lub terapii bezinterferonowej za pomocą schematu OBV/PTV/r ± RBV. Zmiana rozkładu pacjentów pomiędzy poszczególne stopnie zwłóknienia w przypadku nowych terapii wynika z przyczyn opisanych poprzednio (rozdz. 3.1.1, średni wiek populacji docelowej).

Dane z odnalezionych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Stopień zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Pacjenci nowozdiagnozowani						
Pierucka 2016 [32]	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Pacjenci zakwalifikowani do terapii interferonowej						
Juszczak 2005 [28]	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kaczor 2012 [29]	694	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kołąkowska-Rzadzka 2008 [30]	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kozielowicz 2015 [27]	48 ^a	0,0%	31,3%	27,1%	29,2%	12,5%
	62 ^b	0,0%	14,5%	16,1%	32,3%	37,1%
Mozer-Lisewska 2016 [31]	198	7,1%	43,9%	25,8%	13,1%	10,1%
Pacjenci leczeni terapią bezinterferonową						
Flisiak 2016 [33]	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

a) terapia dwulekowa interferon + rybawiryna; b) terapia trójlekowa z boceprewirem

W obliczeniach analizy w wariancie podstawowym wykorzystano dane z pracy Pierucka 2016. Zdecydowano się na przyjęcie danych z tego badania pomimo tego, że jak wynika z pracy Flisiak 2016 po wprowadzeniu terapii bezinterferonowych znacznie wzrósł wśród rozpoczynających leczenie odsetek osób z zaawansowanym włóknieniem wątroby. Z drugiej strony, terapie bezinterferonowe dostępne są dla pacjentów już od połowy 2015 r., a leczeniem w tym czasie została objęta znaczna liczba pacjentów [34]. Dodatkowo leczeniem w pierwszej kolejności obejmowani byli chorzy, u których nastąpiła znaczna progresja włóknienia. Oznacza to, że w długiej perspektywie prawdopodobny jest

spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie i populacja docelowa będzie w swojej charakterystyce zbliżona do osób nowozdiagnozowanych.

Dane z badań przeprowadzonych w grupie chorych zakwalifikowanych do terapii interferonowej nie zostały wykorzystane. Warto zaznaczyć, że charakterystyka pacjentów w tych badaniach jest zbliżona do tej z badania Pierucka 2016.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu średniego rozkładu do poszczególnych stopni zwłóknienia jak w badaniu Flisiak 2016. Pozwala to na możliwe szerokie zbadanie zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

Tabela 4.
Struktura pacjentów względem stopni zwłóknienia wątroby – dane w analizie ekonomicznej

Scenariusz analizy	Stopień zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Scenariusz podstawowy	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Analiza wrażliwości (scenariusz 1)	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%

Dane dotyczące rozkładu pacjentów pomiędzy stopnie zwłóknienia nie dotyczą podgrupy pacjentów z marskością zdekompensowaną. Ponadto jeżeli w obrębie danego porównania dane z badań klinicznych pozwalały na ocenę skuteczności danego schematu wyłącznie w populacji osób bez marskości lub wyłącznie w populacji osób z wyrównaną marskością to rozkład pacjentów został odpowiednio dostosowany (przeskalowanie lub 100% z CC).

Populację docelową stanowią chorzy ze stwierdzonym włóknieniem wątroby. Jednocześnie jak wynika z powyższych danych, do leczenia włączani są też chorzy u których nie rozpoczął się proces zwłóknienia (tj. z F0). W związku z tym uznano za niezasadne odrzucenie tej podgrupy w dalszych obliczeniach.

3.1.2. Wiek

Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce w odnalezionych badaniach jest zróżnicowany i wynosi od 42 do 54,5 lat. W analizie podstawowej przyjęto średni wiek pacjentów na podstawie danych ze wszystkich odnalezionych badań. W analizie wrażliwości (scenariusz 2) średni wiek pacjentów przyjęto jako średnią na podstawie danych z pracy Flisiak 2016 w celu zbadania wpływu na wyniki wykorzystania alternatywnych źródeł danych oraz przyjęcia wyższego wieku w populacji docelowej. Szczegółowe dane znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 5.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z pozostałych polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Wiek [lata]
Adamek 2007 [35]	210	43,0
Berak 2006 / 2007 [36, 37]	237	41,8
Berkan-Kawińska 2016 [38]	555	47,4
Bura 2012 [39]	169	41,3
Chlabicz 2008 [40]	179	39,1
Doszyn 2013 [41]	72	39,0
Flisiak 2016 [33]	209	52,4
Gowin 2016 [42]	1 159	41,8
Horban 2006 [43]	94	43,0 ^a
Janczewska 2015 [44]	211	54,5
Juszczak 2005 [28]	466	40,0
Kaczor 2012 [29]	813	47,8 ^a
Kłujko 2014 [45]	109	52,4
Kołąkowska-Rzadzka 2008 [30]	67	39,9
Kuśnierz-Cabala 2010 [46]	99	42,9 ^a
Mach 2011 [47]	260	44,0
Piekarska 2014 [48]	103	42,3
Zarębska-Michaluk 2010 [49]	340	41,8
Ząbek 2013 [50]	91	48,0
Średnia	5 443	44,4

a) w badaniu raportowano osobno średni wiek dla kobiet i mężczyzn, w tabeli obliczona na tej podstawie wartość średnia

Do żadnego z powyższych badań nie włączano pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (DC), którzy stanowią jedną z podgrup w populacji niniejszej analizy. Wydaje się, że średni wiek pacjentów w tej grupie, będzie wyższy niż u osób bez marskości lub z marskością skompensowaną, co może wynikać m.in. z czasu potrzebnego do wystąpienia progresji do tego stanu zdrowia.

W poniższej tabeli zebrano dane o średnim wieku pacjentów z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, w których oceniono skuteczność VEL/SOF, jeżeli taka charakterystyka była raportowana. W przypadku gdy w badaniu była więcej niż jedna grupa / ramię, przedstawiono średnią wartość.

Tabela 6.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z badań klinicznych oceniających skuteczność VEL/SOF

Badanie	Liczba osób	Wiek [lata]	Populacja (DC, koinfekcja HIV)
Badania dla VEL/SOF ± RBV			
ASTRAL-1 [51]	740	53,8	-
ASTRAL-2 [52]	266	57,0	-

Badanie	Liczba osób	Wiek [lata]	Populacja (DC, koinfekcja HIV)
ASTRAL-3 [52]	552	49,5	-
ASTRAL-4 [53]	267	58,0	pacjenci z DC
ASTRAL-5 [54]	106	54,0	pacjenci z koinfekcją HIV
Everson 2015 [55]	377	51,6	-
Pianko 2015 [56]	321	55,3	-
POLARIS-2 [57]	941	53,9	-
POLARIS-3 [57]	219	54,5	-

W przypadku badań oceniających skuteczność VEL/SOF ± RBV (bez podgrupy z DC) średni wiek pacjentów mieści się w zakresie od 49,5 do 57 lat, a więc jest wyższy do wartości raportowanych w polskich badaniach. Ponadto w przypadku pacjentów z DC, w badaniu ASTRAL-4 średni wiek osób włączonych do badania wyniósł 58 lat i jest wyższy niż w pozostałych badaniach.

W obliczeniach analizy w scenariuszu podstawowym średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C oraz marskością zdekompensowaną przyjęto na podstawie charakterystyki pacjentów z badania ASTRAL-4. Ze względu na brak alternatywnych danych nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla tej podgrupy chorych.

Tabela 7.
Średni wiek pacjentów z przewlekłym WZW C – dane uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Populacja	Wiek [lata]
Scenariusz podstawowy	brak CC, CC	44,4
	DC	58,0
Analiza wrażliwości (scenariusz 2)	brak CC, CC	52,4
	DC	-

3.1.3. Odsetek mężczyzn

W poniższej tabeli zestawiono dane z badań, w których raportowano liczbę / odsetek mężczyzn wśród chorych z WZW C w Polsce. W analizie przyjęto średni odsetek mężczyzn na podstawie danych ze wszystkich badań.

Tabela 8.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni	
		Liczba	Odsetek
Adamek 2007 [35]	210	134	63,8%
Berak 2006 / 2007 [36, 37]	237	135	57,0%

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni	
		Liczba	Odsetek
Berkan-Karwińska 2016 [38]	555	262	47,2%
Bura 2012 [39]	169	99	58,6%
Chlabicz 2008 [40]	179	118	65,9%
Domagalski 2013 [58]	174	96	55,2%
Doszyn 2013 [41]	72	53	73,6%
Flisiak 2016 (AMBER) [33]	209	116	55,5%
Flisiak 2016 (HARVEST) [59]	86	50	58,1%
Gowin 2016 [42]	1159	600	51,8%
Janczewska 2015 [44]	211	131	62,1%
Juszczuk 2005 [28]	466	318	68,2%
Kaczor 2012 [29]	813	445	54,7%
Kłujczko 2014 [45]	109	52	47,7%
Kołąkowska-Rzadzka 2008 [30]	67	36	53,7%
Kozielewicz 2015 [27]	220	120	54,5%
Kozłowski 2012 [60]	923	544	58,9%
Kuśnierz-Cabala 2010 [46]	99	55	55,6%
Mach 2011 [47]	260	162	62,3%
Mozer-Lisewska 2016 [31]	292	157	53,8%
Piekarska 2014 [48]	103	66	64,1%
Pierucka 2016 [32]	1237	661	53,4%
Świątek-Kościelna 2017 [61]	196	114	58,2%
Zarębska-Michaluk 2010 [49]	340	206	60,6%
Ząbek 2013 [50]	91	40	44,0%
Średnia	8 477	4 770	56,3%

3.1.4. Masa ciała

Na potrzeby niniejszej analizy określono odsetek pacjentów z masą ciała > 75 kg. Rozkład masy ciała pacjentów do poszczególnych zakresów ma wpływ na zastosowaną średnią dawkę RBV (różnie ustalana w zależności od masy ciała).

Dane raportowane w badaniu Bura 2012 [39] pozwoliły na bezpośrednie określenie odsetka pacjentów z masą ciała > 75 kg. W pozostałych z odnalezionych badań dane takie nie były raportowane. Dodatkowo potrzebne dane odnaleziono w analizie ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir) opublikowanej na stronie AOTMiT [21].

Szczegółowe dane z obu źródeł danych oraz wyznaczoną wartość średnią przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z masą ciała <= 75 kg

Parametr	Bura 2012		CUA Incivo		Średnia	
	Liczba osób	Odsetek	Liczba osób	Odsetek	Liczba osób	Odsetek
Masa ciała do 75 kg	70	45,2%	428	52,6%	498	51,4%
Masa ciała > 75 kg	85	54,8%	385	47,4%	470	48,6%

Łączna liczba osób (155) jest niższa niż włączonych do badania (169); liczbę osób z masą ciała <= 75 kg w publikacji raportowano tylko dla pacjentów, którzy nie przerwali leczenia z przyczyn innych niż wirusologiczne

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność porównywanych interwencji oceniono na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W dalszej części rozdziału przedstawiono wyniki tych badań oraz uśrednione parametry skuteczności (odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR po 12 tyg. od zakończenia terapii (SVR12), tożsamy z odpowiedzią SVR24) dla poszczególnych schematów leczenia.

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano danych pozwalających na bezpośrednie porównanie schematu VEL/SOF (lub VEL/SOF + RBV) względem komparatorów. W obliczeniach analizy ekonomicznej zastosowano skumulowane odsetki pacjentów uzyskujących SVR ze wszystkich badań klinicznych. Wyniki przedstawiono osobno dla pacjentów bez CC lub z CC oraz dla pacjentów z DC.

W dalszej części rozdziału zestawiono dane dotyczące efektywności wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy. Szczegółowe wyniki pojedynczych badań znajdują się w dokumencie analizie klinicznej [2].

3.2.1. Pacjenci bez CC lub z CC

W poniższej tabeli zestawiono dane o efektywności schematów leczenia u chorych z GT1. Należy pamiętać, że spośród komparatorów 3 schematy mogą być stosowane wyłącznie wśród chorych bez CC (3D8, 3DR12, LS8) a jeden wyłącznie wśród chorych z CC (3DR24).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR12; pacjenci z genotypem 1 oraz bez / z CC

Schemat	n	N	Odsetek SVR12	Źródło danych
VEL/SOF	740	755	98,0%	ASTRAL-1, ASTRAL-5, POLARIS-2, Asselah 2016, Everson 2015, Pianko 2015
3D8 (GT1b) ^a	162	166	97,6%	GARNET
3D12 (GT1b)	439	443	99,1%	PEARL-II, PEARL-III, MALACHITE-I, TURQUOISE-III
3DR12 (GT1a) ^a	665	692	96,0%	MALACHITE-I, MALACHITE-II, PEARL-IV,

Schemat	n	N	Odsetek SVR12	Źródło danych
				SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II
3DR24 (GT1a)^b	114	121	94,2%	TURQUOISE-II
LS8^a	221	235	94,0%	ION-3, LONESTAR
LS12	1 291	1 333	96,8%	ION-1, ION-2, ION-3, ION-4, LONESTAR, ELECTRON, NIAID ERADICATE, SYNERGY GT1, Chuang 2016, Lim 2016, Mizokami 2015
LS24	214	218	98,2%	ION-1, ION-2, SIRIUS
LSR12	351	359	97,8%	ION-1, ION-2, LONESTAR, ELECTRON, SIRIUS, Mizokami 2015

a) tylko pacjenci bez marskości wątroby; b) tylko pacjenci z marskością wątroby

3.2.2. Pacjenci z DC

Efektywność schematu VEL/SOF + RBV w podgrupie pacjentów z DC została oceniona w badaniu ASTRAL-4. W przypadku komparatorów (schemat LSR12) dostępne były dane w badaniach SOLAR-1 oraz SOLAR-2.

Wykorzystane dane zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią SVR12; pacjenci z DC

Schemat	n	N	Odsetek SVR12	Źródło danych
VEL/SOF + RBV	65	68	95,6%	ASTRAL-4
LSR12	80	92	87,0%	SOLAR-1, SOLAR-2

3.3. Progresa choroby

Kohorta symulowania w dostosowywanym modelu przemieszcza się między następującymi stanami:

- brak marskości (non-CC),
- marskość wątroby (CC),
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT),
- stan po przeszczepie wątroby (post-LT),
- zgon.

Dodatkowo w modelu wyróżniono stany uwzględniające pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR):

- brak marskości + SVR,

- marskość wątroby + SVR,
- niewyrównana marskość wątroby + SVR.

W wyniku zastosowanego leczenia przeciwwirusowego pacjenci, u których uzyskano SVR przejdą do jednego z wymienionych powyżej stanów z SVR. U pozostałych pacjentów, u których nie udało się wyeliminować wirusa, może wystąpić progresja choroby i w konsekwencji marskość wątroby (w przypadku pacjentów bez marskości w momencie rozpoczęcia leczenia) lub wystąpienie ciężkich powikłań przewlekłego WZW C (niewyrównanej marskości lub raka wątrobowokomórkowego). Te z kolei mogą prowadzić do przeszczepu wątroby.

W modelu założono, że u pacjentów bez marskości wątroby u których uzyskano SVR, dochodzi do zahamowania rozwoju włóknienia, czyli że nie nastąpi u nich rozwój marskości wątroby, ani nie wystąpią żadne inne ciężkie powikłania wątrobowe. Założenia te poparte są badaniami klinicznymi, w których obserwowano nie tylko zatrzymanie rozwoju włóknienia wątroby, ale nawet poprawę w tym zakresie u pacjentów z SVR [62]. Ryzyko wystąpienia HCC oraz DC jest niższe u pacjentów, u których uzyskano SVR (co wynika z odnalezionych danych). U pozostałych pacjentów, u których uzyskano SVR (CC, DC) możliwa jest dalsza progresja choroby, przy czym prawdopodobieństwo jej wystąpienia u osób z marskością wątroby jest odpowiednio niższe, zgodnie z odnalezionymi danymi. W przypadku chorych z niewyrównaną marskością przyjęto, iż uzyskanie SVR nie wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji choroby, nie zidentyfikowano bowiem danych, które uzasadniałyby przyjęcie innego założenia.

Ryzyko nawrotu zakażenia u pacjentów uzyskujących SVR jest niewielkie, wyniki przeglądu systematycznego Ng 2011 wskazują, że wynosi ono średnio mniej niż 1% w skali roku [63]. Jednocześnie w celu zachowania spójności pomiędzy wnioskami z odnalezionych badań a modelowaniem choroby, w analizie podstawowej zdecydowano o uwzględnieniu ryzyka wystąpienia reinfekcji.

Dalsza część rozdziału zawiera opis źródeł danych wykorzystanych do oszacowania tempa rozwoju włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań przewlekłego WZW C. Odnalezione badania dotyczące naturalnego rozwoju choroby są wynikiem przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej (rozd. A.1.4–A.1.6). Dla niektórych parametrów wykorzystano także dane zaimplementowane do dostosowywanego modelu.

Poza progresją choroby w każdym cyklu modelu uwzględniono ponadto możliwość zgonu z przyczyn związanych z chorobą wątroby, jak również z przyczyn naturalnych. Szczegółowy opis danych i założeń znajduje się w rozdziale 3.4.

3.3.1. Brak marskości wątroby

W dostosowywanym modelu wyróżniono dwa stany związane z zaawansowaniem włóknienia wątroby: zwłóknienie bez marskości oraz marskość wątroby. Odnosząc się do klasyfikacji METAVIR, stany te

odpowiadają pacjentom ze zwłóknieniem w stopniu od F0 do F3 (bez marskości) oraz F4 (marskość). Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 4) ze stanu brak marskości możliwe są następujące przejścia:

- brak CC (bez SVR) → CC (bez SVR)
- brak CC (z SVR) → brak CC (bez SVR, reinfekcja).

Brak CC (bez SVR) → CC (bez SVR)

W ramach dostosowania modelu poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby i marskości. W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (rozdz. A.1.4) zidentyfikowano pracę Thein 2008 [64], będącą kompleksowym przeglądem systematycznym badań dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju zwłóknienia wątroby. Celem pracy była estymacja metodą MMLE (metoda największej wiarygodności z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) prawdopodobieństw rozwoju kolejnych stopni zwłóknienia wątroby w przebiegu WZW C. Do przeglądu włączono 95 badań opublikowanych w okresie od 1990 do 2007 roku przeprowadzonych łącznie na grupie 33 121 pacjentów. Zastosowanie metody MMLE umożliwiło oszacowanie prawdopodobieństw zależnych od stanu zdrowia pacjentów. Prawdopodobieństwa progresji oszacowano w przeglądzie dla poszczególnych stanów wg klasyfikacji METAVIR (F0 → F1 → F2 → F3 → F4). Wyznaczone w pracy średnioroczne ryzyko progresji zwłóknienia o jeden stopień wyniosło 8,5–12% (Tabela 12, ze względu na znaczną heterogeniczność badań przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych).

W ramach dodatkowego niesystematycznego przeszukania odnaleziono poster konferencyjny Erman 2015 [65], będący aktualizacją przeglądu Thein 2008. Zgodnie z opisem metodyki dokonano aktualizacji przeszukania, które pozwoliło na zidentyfikowanie badań opublikowanych od 1990 r. do sierpnia 2014 r. (poprzednio do 2007 r.). Po dokonaniu aktualizacji do przeglądu włączono 155 badań przeprowadzonych łącznie na grupie 53 412 pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki metaanalizy uzyskane w ramach przeglądu Thein 2008 oraz jego aktualizacji w ramach pracy Erman 2015. Wartości prawdopodobieństw uzyskane w obu opracowaniach są zbieżne. Warto zaznaczyć, że na podstawie przeglądu Thein 2008 prawdopodobieństwa progresji choroby są oszacowane we wszystkich analizach ekonomicznych ocenionych w ostatnich latach przez AOTMiT [66–72]. Jednakże ze względu na dostępność nowszych danych w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać wyłącznie dane z pracy Erman 2015.

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo progresji włóknienia wątroby (bez SVR) – dane z przeglądu Thein 2008 oraz jego aktualizacji Erman 2015

Progresja	Roczne prawdopodobieństwo		
	średnia	CI-	CI+
Thein 2008 [64]			
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
Erman 2015 [65]			
F0 → F1	0,113	0,103	0,124
F1 → F2	0,086	0,078	0,094
F2 → F3	0,118	0,108	0,129
F3 → F4 (marskość)	0,115	0,104	0,127

Model przyjęty w niniejszej analizie uwzględnia tylko dwa stany – „brak marskości wątroby” (tj. F1–F3) oraz „marskość” (tj. F4). Aby wykorzystać powyższe dane do modelowania progresji zwłóknienia wątroby u pacjentów, u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), konieczne było zatem oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia marskości wątroby u pacjentów bez marskości. W celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „brak marskości wątroby” do „marskość” skonstruowano uproszczony model Markowa z czterema stanami F1, F2, F3 i F4 (odpowiadającymi stanom z przeglądu Erman 2015) z cyklem rocznym. Prawdopodobieństwa przejścia w tym modelu przyjęto na podstawie wyników z powyższej tabeli (Tabela 12).

Początkowy rozkład kohorty określono zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów z populacji docelowej (rozdz. 3.1.1, Tabela 4). W analizie podstawowej przyjęto rozkład na podstawie danych z pracy Pierucka 2016, zaś w analizie wrażliwości (scenariusz 1) na podstawie danych z badania Flisiak 2016. Ze względu na zależność pomiędzy rozkładem początkowym kohorty do poszczególnych stanów zdrowia a uśrednioną progresją ze stanu „brak marskości wątroby” do stanu „marskość” zmiana wartości parametru pierwszego z nich skutkować będzie zmianą drugiego.

Symulacje tak skonstruowanego modelu Markowa przeprowadzono w 15-letnim horyzoncie czasowym. Długość horyzontu w obliczeniach została wybrana arbitralnie. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń oszacowano, że dla osób z przewlekłym WZW C średnioroczne prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wątroby wynosi 2,66% (wariant podstawowy). Analogiczne oszacowania przeprowadzono przy założeniu prawdopodobieństw przejść na poziomie 95% przedziałów ufności dla średnich prawdopodobieństw z przeglądu Erman 2015 oraz alternatywnego rozkładu początkowego pacjentów. Podsumowanie obliczeń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak CC do CC – obliczenia na podstawie Erman 2015

Progresja	Rozkład populacji	Średnia	Minimum	Maksimum
brak CC → CC	Pierucka 2016	2,66%	2,32%	3,05%
	Flisiak 2016	5,13%	-	-

Wyznaczone powyżej prawdopodobieństwo progresji choroby jest niezależne od genotypu wirusa choroby. Dane dostępne w przeglądzie Thein 2008 oraz jego aktualizacji Erman 2015 nie pozwalały na jej zróżnicowanie dla pacjentów z różnymi genotypami wirusa. W dostosowywanym modelu dane o progresji choroby przyjęto oryginalnie na podstawie danych z pojedynczego badania Kanwal 2014 [73]. Badanie to posłużyło również do określenia progresji choroby ze stanu brak CC do CC w analizie ekonomicznej dla VEL/SOF ocenionej przez NICE [18].

W badaniu Kanwal 2014 analizowano progresję choroby dla pacjentów z genotypami wirusa od 1 do 4. Do badania włączono dane od około 110 000 dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HCV. Ograniczeniem tego badania może być fakt, iż uwzględniono wyłącznie osoby będące weteranami wojennymi. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że u chorych z genotypem 2 i 3 progresja choroby jest istotnie wolniejsza / szybsza względem chorych z genotypem 1. Szczegółowe wyniki z badania Kanwal 2014 przedstawiono w poniższej tabeli (w dalszych rozważaniach w analizie istotne są tylko wyniki w populacji z GT1).

Tabela 14.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak CC do CC – dane na podstawie badania Kanwal 2014

Genotyp	N	Występowanie CC na 1000 osobolet	Roczne prawdop. wystąpienia CC	HR dla wystąpienia progresji do CC ^a
1	88 348	21,50	2,15%	1,00
2	13 077	16,60	1,66%	0,68 ^b
3	8 337	30,00	3,00%	1,30 ^b
4	1 082	20,40	2,04%	0,94

a) genotyp 1 stanowi punkt odniesienia; b) różnica istotna statystycznie względem genotypu 1

Roczne prawdopodobieństwa progresji wyznaczone na podstawie Kanwal 2014 dla chorych z genotypem 1 jest niższe niż na podstawie Erman 2015. Nie jest możliwe pełne porównanie wartości prawdopodobieństw przejść między analizowanymi stanami zdrowia. W badaniu Kanwal 2014 brak jest danych o rozkładzie początkowym badanej grupy pomiędzy poszczególne stany zwłóknienia, co jak wykazano wcześniej ma znaczenie dla oszacowanego prawdopodobieństwa przejść. Ponadto ze względu na metodykę obu publikacji (przegląd badań vs pojedyncze badanie na ograniczonej podgrupie weteranów wojennych) wyniki oszacowań na podstawie danych z Erman 2015 wydają się być bardziej wiarygodne.

W wariantcie podstawowym niniejszej analizy prawdopodobieństwo progresji u pacjentów bez SVR ze stanu brak CC do CC przyjęto na podstawie obliczeń z wykorzystaniem danych o średnim

prawdopodobieństwie progresji z pracy Erman 2015, jako najbardziej wiarygodnych spośród dostępnych. W analizie wrażliwości (scenariusz 3) przeprowadzono obliczenia przy założeniu odpowiednio minimalnej i maksymalnej progresji choroby, tj.:

- uzyskanej na podstawie danych o progresji z pracy Erman 2015 przy wykorzystaniu maksymalnych prawdopodobieństw progresji (górną granicą 95% przedziału ufności),
- uzyskanych na podstawie danych z badania Kanwal 2014 dla chorych z WZW C oraz genotypem 1 wirusa.

Dodatkowo, jak przedstawiono poprzednio, scenariusz 1 analizy wrażliwości (zmiana początkowego rozkładu pacjentów z populacji docelowej do poszczególnych stopni zwłóknienia) skutkuje również zmianą prawdopodobieństwa progresji wyznaczonego na podstawie danych z Erman 2015. Podsumowanie wszystkich wariantów obliczeniowych przedstawia poniższa tabela. Przeprowadzenie obliczeń w 4 wariantach pozwala na pełne pokazanie wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

Tabela 15.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak CC do CC (bez SVR) – wartości w obliczeniach analizy

Scenariusz analizy	Prawdopodobieństwo	Opis scenariusza
Analiza podstawowa	2,66%	na podstawie danych o progresji z Erman 2015 (średnia) oraz początkowym rozkładzie kohorty jak w badaniu Pierucka 2016
Analiza wrażliwości (scenariusz 3a)	3,05%	na podstawie danych o progresji z Erman 2015 (maksymalna) oraz początkowym rozkładzie kohorty jak w badaniu Pierucka 2016
Analiza wrażliwości (scenariusz 3b)	2,32%	na podstawie danych o progresji z Erman 2015 (minimalna) oraz początkowym rozkładzie kohorty jak w badaniu Pierucka 2016
Analiza wrażliwości (scenariusz 3c)	2,15%	bezpośrednio na podstawie danych z Kanwal 2014: genotyp 1
Analiza wrażliwości (scenariusz 1)	5,13%	na podstawie danych o progresji z Erman 2015 (średnia) oraz początkowym rozkładzie kohorty jak w badaniu Flisiak 2016 zmiana wartości parametru jest wynikiem zmiany charakterystyki początkowej populacji docelowej

Brak CC (z SVR) → brak CC (bez SVR)

W przypadku uzyskania SVR zgodnie ze strukturą modelu nie jest możliwe przejście ze stanu „brak marskości wątroby” (tj. F1–F3) do stanu „marskość” (tj. F4). U pacjentów z SVR bez marskości wątroby jedynym dopuszczalnym przejściem pomiędzy stanami zdrowia jest powrót do stanu bez SVR. Szczegółowe dane przedstawiono w dalszym rozdziale (reinfekcja wirusa, rozdz. 3.3.5).

3.3.2. Niewyrównana marskość wątroby

W niniejszym rozdziale opisano dane na podstawie których wyznaczono prawdopodobieństwo progresji do stanu „niewyrównana marskość wątroby”. Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 4) przejście to jest możliwe z następujących stanów:

- CC (bez SVR) → DC,
- CC (z SVR) → DC.

CC (bez SVR) → DC

Dane dotyczące progresji ze stanu CC do DC w przypadku braku uzyskania SVR uzyskano w wyniku przeszukania bazy Medline (rozdz. A.1.4). W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne: Alazawi 2010 [74], Ng 2011 [63] oraz Konerman 2014 [75]. W ramach pracy Ng 2011 porównywano ryzyko wystąpienia powikłań wątrobowych u pacjentów z i bez SVR, natomiast celem przeglądu Konerman 2014 była ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych progresji w przewlekłym WZW C. Jedynie przegląd Alazawi 2010 przeprowadzony został w celu oceny naturalnej historii WZW C. Dlatego też w dalszych obliczeniach wykorzystano dane odnalezione w ramach przeglądu Alazawi 2010.

Celem przeglądu Alazawi 2010 było przedstawienie naturalnej progresji choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C. Wyszukiwanie zostało zawężone do badań klinicznych i metaanaliz dotyczących populacji pacjentów z marskością wątroby. Na ostatnim etapie uwzględniono 13 badań, które posłużyły do analizy danych dotyczących m.in. częstości występowania wodobrzusza, krwawienia z żylaków przełyku oraz encefalopatii wątrobowej. Sposób prezentacji danych nie odpowiada jednak potrzebom dostosowywanego modelu, który wymaga uwzględnienia prawdopodobieństwa wystąpienia dekompensacji czynności wątroby (rozumianej jako wystąpienie dowolnego z wymienionych zdarzeń), w związku z czym, odpowiednich danych poszukiwano bezpośrednio w badaniach uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010.

Dodatkowo do obliczeń włączono 5 publikacji (Huang 2015 [76], Samonakis 2014 [77], Xu 2015 [78], Petta 2016 [79] i Nahon 2017 [80]) prezentujące naturalną progresję z wyrównanej marskości wątroby do niewyrównanej marskości wątroby. Biorąc pod uwagę liczebność badanych kohort oraz długi okres obserwacji w tych badaniach uznano je za wiarygodne źródła danych.

Roczne prawdopodobieństwo progresji wyznaczono na podstawie danych z najpóźniejszych punktów czasowych dostępnych w uwzględnionych badaniach. Dodatkowo z publikacji Samonakis 2014 uwzględniono dane zarówno dla populacji osób z marskością wątroby wywołaną przewlekłym WZW C, jak i populacji określonej jako marskość wątroby wywołaną przewlekłym WZW C i spożyciem alkoholu. Z kolei w badaniu Petta 2016 pacjentów podzielono na dwie grupy, ze względu na występowanie dodatkowego schorzenia (żylaki przełyku). W pracy tej również w jako jedynej progresję określano poprzez wyznaczenie liczby zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (pacjentolata).

W poniższej tabeli zestawiono dane z odnalezionych publikacji oraz wyznaczone na ich podstawie średnie roczne prawdopodobieństwo progresji.

Tabela 16.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak CC (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. progresji
Bruno 2009 [81]	324	Zapadalność DC na poziomie 3,70 / 100 osobolat	3,70%
Fattovich 1997 [82]	355	po 5 latach 18% osób z DC	3,90%
Hu 1999 [83]	112	Zapadalność DC na poziomie 4,4% rocznie	4,40%
Serfaty 1998 [84]	103	po 4 latach 20% osób z DC	5,43%
Toshikuni 2009 [85]	152	Zapadalność DC na poziomie 5,6% rocznie (wśród WCW)	5,60%
Huang 2015 [76]	73	po 18 latach 30% osób bez DC	6,47%
Samonakis 2014 [77]	180 ^b	po 15 latach 29,8% osób bez DC ^a	7,76%
	35 ^c	po 15 latach 31,9% osób bez DC ^a	7,33%
Xu 2015 [78]	408	po 7 latach 55,8% osób bez DC ^a	8,00%
Petta 2016 [79]	220	2,72 zdarzenia na 100 osobolat	2,72%
	198	6,98 zdarzenia na 100 osobolat	6,98%
Nahon 2017 [80]	1 032	Po 106 miesiącach 46,5% osób z DC ^a	6,83%
Średnia	-	-	5,92%

a) wartość szczytana z wykresu; b) grupa osób z CC z powodu WZW C; c) grupa osób z CC z powodu WZW C + choroba alkoholowa; d) grupa osób z dodatkowymi żylakami przełyku

CC (z SVR) → DC

Zidentyfikowano 3 badania, na podstawie których możliwe było określenie prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC do DC w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR. W ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline (rozdz. A.1.4) odnaleziono badania Petta 2016 [79] oraz Nahon 2017 [80]. Ponadto w ramach tego przeszukania odnaleziono przegląd Ng 2011 [63], w którym uwzględniono dane z badania Iacobellis 2007 [86]. W każdym z tych badań porównano m.in. ryzyko wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby u osób z oraz bez SVR po zakończonej terapii. Dostępne dane pozwoliły na wyznaczenie wartości współczynnika ryzyka względnego (RR, *risk ratio*).

Szczegółowe dane z odnalezionych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17.
Ryzyko względne wystąpienia DC – dane z odnalezionych badań

Badanie	Okres obserwacji	Pacjenci z SVR				Pacjenci bez SVR				RR
		n	N	%	p ₁	n	N	%	p ₂	
Iacobellis 2007 [86]	2,5 lat	3	13	23%	9,96%	33	48	69%	37,2%	0,268
Petta 2016 [79]	87 mies. [mediana]	2	74	0,30 / 100 osobolat	0,30%	58	220	2,72 / 100 osobolat	2,72%	0,110
	104,5 mies. [mediana] ^a	8	43	2,27 / 100 osobolat	2,27%	84	198	6,98 / 100 osobolat	6,98%	0,325
Nahon 2017 [80]	106 miesięcy ^b	-	645	8,24%	0,97%	-	1 032	36,4%	4,91%	0,142

a) grupa osób z dodatkowymi zylakami przelyku; b) wartosci sczytane z wykresu

Pomiędzy badaniami zróżnicowane są zarówno prawdopodobieństwa wystąpienia progresji jak i wartości współczynnika RR. Jednakże w każdym z badań wykazano, że w przypadku uzyskana SVR zmniejsza się prawdopodobieństwo progresji ze stany CC do DC. W obliczeniach analizy wartość współczynnika RR obliczono jako średnią z czterech powyższych i wynosi 0,211. Jego zastosowanie przekłada się na roczne prawdopodobieństwo progresji wynoszące 1,25%.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przeprowadzono obliczenia przy założeniu możliwie maksymalnych lub możliwie minimalnych prawdopodobieństw przejść ze stanu CC do DC (z lub bez SVR). W tym celu wykorzystano dane z badań Xu 2015 oraz Petta 2016, na podstawie których roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu DC jest odpowiednio największe oraz najmniejsze w grupie osób bez odpowiedzi na leczenie. W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa progresji u osób z odpowiedzią SVR wykorzystano maksymalne i minimalne wartości współczynnika RR (odpowiednio 0,325 oraz 0,110) Takie podejście pozwala na możliwe szerokie zbadanie wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 18.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu CC do DC – wartości w obliczeniach analizy

Scenariusz analizy	CC → DC		Opis scenariusza
	brak SVR	SVR	
Analiza podstawowa	5,92%	1,25%	-
Analiza wrażliwości (scenariusz 4a)	8,00%	2,60%	maksymalny
Analiza wrażliwości (scenariusz 4b)	2,72%	0,30%	minimalny

3.3.3. Rak wątrobowokomórkowy

W niniejszym rozdziale opisano dane na podstawie których wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 4) przejście do tego stanu zdrowia możliwe jest z następujących stanów:

- CC (z lub bez SVR) → HCC,
- DC (z lub bez SVR) → HCC.

CC → HCC

Roczne ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów z CC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej (bez SVR) przyjęto jako średnią z 12 badań uwzględnionych w przeglądzie Alazawi 2010 [74], odnalezionym w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.4). Wartość ryzyka przyjęto wprost z przeglądu Alazawi 2010 na poziomie 3,36% rocznie.

Dodatkowo dane dotyczące wystąpienia HCC odnaleziono również w publikacjach: Huang 2015 [76], Xu 2015 [78], Zhang 2015 [87], Petta 2016 i Nahon 2017 [80]. W 4 badaniach na wykresach dostępne są dane długoterminowe dotyczące progresji do stanu HCC. Odpowiednie wartości sczytano i wyznaczono roczne prawdopodobieństwo zdarzenia. Wykorzystano dane z możliwie najdłuższego okresu obserwacji. W badaniu Petta 2016 progresję określano poprzez wyznaczenie liczby zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (pacjentolata).

W poniższej tabeli zestawiono dane z odnalezionych publikacji oraz wyznaczone na ich podstawie średnie roczne prawdopodobieństwo progresji.

Tabela 19.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu CC (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. progresji
Alazawi 2010 [74]	2 386	metaanaliza danych z 12 badań	3,36%
Huang 2015 [76]	73	po 18 latach 51% osób bez progresji	3,67%
Xu [78]	408	7-letnia progresja: 13,2%	2,00%
Zhang 2015 [87]	162 ^a	po 19,25 latach 58,3% osób z HCC	4,44%
	54 ^b	po 19,25 latach 66,3% osób z HCC	5,50%
	216	średnia z badania	4,71%
Petta 2016 [79]	220	2,87 zdarzenia na 100 osobolat	2,87%
	198	4,65 zdarzenia na 100 osobolat ^c	4,56%
Nahon 2017 [80]	1 033	Po 106 miesiącach 35,2% osób z HCC ^d	4,80%
Średnia	-	-	3,67%

a) pacjenci z wysoką obecnością komórek gwieździstych wątroby; b) pacjenci z niską obecnością komórek gwieździstych wątroby; c) grupa osób z dodatkowymi żyłakami przelyku; d) wartość sczytana z wykresu

CC (z SVR) → HCC

Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC, u których uzyskano SVR wyznaczone na podstawie danych uzyskanych przez autorów przeglądu Singal 2010 [88]. W pracy tej dokonano metaanalizy wyników 14 badań przeprowadzonych w populacji chorych z marskością wątroby. Na ich podstawie obliczono, że współczynnik ryzyka względnego dla prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC do HCC u pacjentów z i bez SVR jest równy 0,35.

Ponadto na podstawie danych z dwóch badań (Petta 2016 [79], Nahon 2017 [80]) możliwe było wyznaczenie współczynników RR. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Ryzyko względne wystąpienia HCC u chorych z CC – dane z odnalezionych badań

Badanie	Okres obserwacji	Pacjenci z SVR				Pacjenci bez SVR				RR
		n	N	%	p ₁	n	N	%	p ₂	
Singal 2010	-									0,350
Petta 2016 [79]	87 mies. [mediana]			1,20 / 100 osobolat	1,20%			2,87 / 100 osobolat	2,87%	0,418
	104,5 mies. [mediana] ^a			1,11 / 100 osobolat	1,11%			4,65 / 100 osobolat	4,65%	0,239
Nahon 2017 [80]	106 miesięcy ^b	-	653	10,6%	1,26%	-	1 033	35,2%	4,80%	0,262

a) grupa osób z dodatkowymi żylakami przełyku; b) wartości szcztane z wykresu

Uzyskane wartości współczynnika RR na podstawie danych z badania Petta 2016 są zbieżne z wartością współczynnika uzyskaną przez autorów pracy Singal 2010 (średnia wartość RR z obu grup w badaniu Petta 2016 wynosi 0,328). Z kolei wartość współczynnika RR obliczona na podstawie danych z badania Nyholm 2017 jest niższa (0,262).

Ze względu na różny sposób prezentacji danych w odnalezionych badaniach oraz zbieżne wartości obliczonego współczynnika RR w niniejszej analizie zdecydowano o wykorzystaniu wyników metaanalizy Singal 2010 jako najbardziej wiarygodnego spośród odnalezionych źródeł danych. Przekłada się to na roczne prawdopodobieństwo progresji wynoszące 1,28%.

DC → HCC

W wyniku przeprowadzonego przeszukania w bazie Medline (rozdz. A.1.5) odnaleziono dwie publikacje na podstawie których możliwe było oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia HCC wśród pacjentów z DC.

W badaniu Planas 2004 [89] uwzględniono 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną DC), u których nie

stwierdzono HCC. Wyniki badania dotyczą wystąpienia HCC oraz śmiertelności. Zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC, co odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu wystąpienia omawianego zdarzenia na poziomie 6,81%.

W drugim z odnalezionych badań (McDonald 2016 [90]) zebrano dane od 1 169 chorych z przewlekłym WZW C w Szkocji, którzy w latach 1994-2013 byli po raz pierwszy hospitalizowani z powodu powikłania wątroby DC. U części z nich w momencie hospitalizacji stwierdzano wystąpienie HCC (54 osoby z 1 169), jednakże w badaniu przeprowadzono również analizę z wyłączeniem tej grupy chorych. Zgodnie z wynikami badania, w ciągu 5 lat od pierwszej hospitalizacji z powodu DC u 6,40% chorych miała miejsce hospitalizacja z powodu HCC, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo równe 1,31%.

Wyznaczone roczne prawdopodobieństwa progresji na podstawie danych z obu badań są różne. Nie udało się odnaleźć przyczyn dla uzyskanych różnic pomiędzy badaniami. W związku z tym, w analizie podstawowej zdecydowano się na uwzględnienie danych z obu badań. Obliczone średnioroczne prawdopodobieństwo progresji wynosi 2,15%.

Tabela 21.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu DC (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	5-letnia progresja do stanu HCC	Roczne prawdop. progresji
Planas 2004 [89]	200	29,7%	6,81%
McDonald 2016 [90]	1 115 ^a	6,40%	1,31%
Średnia	-	-	2,15%

a) dane z wyłączeniem 54 osób hospitalizowanych przed rozpoczęciem badania z powodu HCC

Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby wyznaczenie prawdopodobieństwa progresji w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR. W związku z tym przyjęto, że u tej grupy pacjentów szanse na wystąpienie HCC są takie same jak w grupie chorych bez SVR. Założenie to jest zgodne z przyjętym w oryginalnym modelu oraz z przyjętym w analizie ekonomicznej dla VEL/SOF ocenionej przez NICE [18].

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie prawdopodobieństw progresji do stanu HCC wykorzystanych w obliczeniach niniejszej analizy.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5 i 6) przeprowadzono obliczenia przy założeniu możliwie maksymalnych lub możliwie minimalnych prawdopodobieństw przejść ze stanów CC lub DC do HCC (z lub bez SVR). W tym celu wykorzystano dane z badań Nahon 2017 oraz Xu 2015, na podstawie których roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu CC do stanu HCC jest odpowiednio największe oraz najmniejsze w grupie osób bez odpowiedzi na leczenie. W celu wyznaczenia

prawdopodobieństwa progresji u osób z odpowiedzią SVR wykorzystano wartość współczynnika RR z obu grup badania Petta 2016.

Dla przejścia ze stanu DC od HCC w analizie wrażliwości przyjęto roczne prawdopodobieństwa wyznaczone tylko na podstawie danych z badania Planas 2004 lub McDonald 2016 jako maksymalne lub minimalne spośród dostępnych danych.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 22.
Roczne prawdopodobieństwo progresji do stanu HCC – wartości w obliczeniach analizy

Scenariusz analizy	CC → HCC		DC → HCC		Opis scenariusza
	brak SVR	SVR	brak SVR	SVR	
Analiza podstawowa	3,67%	1,28%	2,15%	2,15%	-
Analiza wrażliwości (scenariusz 5a i 6a)	4,80%	2,01%	6,81%	6,81%	maksymalny
Analiza wrażliwości (scenariusz 5b i 6b)	2,00%	0,48%	1,31%	1,31%	minimalny

scenariusz 5 dla progresji z CC do HCC, scenariusz 6 dla progresji z DC do HCC

3.3.4. Przeszczep wątroby

Adekwatnie do założeń modelu poszukiwano danych o rocznym prawdopodobieństwie otrzymania przeszczepu wątroby przez pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC). Odnaleziono dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce udostępniane są przez Centrum Organizacyjno-Koordinacyjne ds. Transplantacji „Poltransplant” [91]. W corocznych biuletynach podawane są liczby przeszczepów wątroby oraz liczby pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. Zgodnie z danymi z lat 2005–2015, zwiększa się liczba osób oczekujących na przeszczep oraz u których przeszczep jest wykonywany. Spośród wszystkich oczekujących oraz pacjentów, u których wykonano przeszczep, co 4. pacjent jest zakażony HCV, a u zaledwie kilku procent przyczyną kwalifikacji jest HCV + HCC (Tabela 23). Dane o wskazaniach do przeszczepu po raz ostatni były raportowane za rok 2009.

Tabela 23.
Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu

Rok	Liczba oczekujących	Liczba przeszczepów	Wskazanie ^a		
			HCV	HCV i inne ^b	HCV + HCC
2005	399	212	67/399 (16,79%)	87/399 (21,80%)	8/399 (2,01%)
2006	417	200	33/200 (16,50%)	45/200 (22,50%)	2/200 (1,00%)
2007	420	196	31/196 (15,82%)	47/196 (23,98%)	5/196 (2,55%)
2008	439	245	40/245 (16,33%)	50/245 (20,41%)	6/245 (2,45%)
2009	441	236	83/441 (18,82%)	95/441 (21,54%)	18/441 (4,08%)
2010	515	237	–	–	–

Rok	Liczba oczekujących	Liczba przeszczepów	Wskazanie ^a		
			HCV	HCV i inne ^b	HCV + HCC
2011	530	300	–	–	–
2012	614	328	–	–	–
2013	553	336	–	–	–
2014	570	366	–	–	–
2015	540	332	–	–	–
Średnia	–	–	16,85%	22,05%	2,42%

a) w zależności od roku dla którego raportowano dana wskazanie względem liczby oczekujących lub liczby przeszczepów; b) uwzględnia także pacjentów z HCV i bez chorób współistniejących

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów, u których wykonywany jest przeszczep wątroby, przeanalizowano również badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania w bazie Medline (rozdz. A.1.5). Odnaleziono publikację Flisiak 2015 [92], w której raportowano roczną liczbę osób z przewlekłym WZW C i DC oraz HCC w Polsce. Zgodnie z prognozą dokonaną przez autorów tej publikacji, w 2015 roku liczba pacjentów z DC wynosi 1750 osób, natomiast liczba pacjentów z HCC jest równa 860 osób.

Na podstawie danych z pracy Flisiak 2015 oraz z biuletynów Poltransplant wyznaczono prawdopodobieństwo przeszczepu w Polsce. Jak wskazują odnalezione dane, w Polsce wykonuje się przeszczepy zarówno ze stanu DC jak i HCC (a nie tylko ze stanu DC jak domyślnie w oryginalnym modelu). Otrzymane wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24.
Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C - obliczenia

Stan zdrowia	Liczba osób z Polsce w 2015 roku	Liczba przeszczepów wątroby w Polsce w 2015 roku	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepu
DC	1 750 ^a	73 ^b	4,18%
HCC	860 ^a	8 ^c	0,93%

a) wartość sczytana z wykresu; b) 22,05% z 332 przeszczepów; c) 2,42% z 332 przeszczepów

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 7), w celu zbadania wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy przeprowadzono obliczenia przy założeniu 10% zmiany wartości analizowanego parametru. Nie odnaleziono alternatywnych danych pozwalających na przyjęcie innych wartości. Przyjęty arbitralnie zakres zmienności wydaje się ponadto wystarczający do uwzględnienia niepewności co do przyjętych wartości, które mogą wynikać z niedoszacowania lub przeszacowania liczby osób z DC lub HCC w Polsce, która to została sczytana bezpośrednio z wykresu.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 25.
Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C – wartości w obliczeniach analizy

Scenariusz analizy	DC → LT	HCC → LT	Opis scenariusza
Analiza podstawowa	4,18%	0,93%	-
Analiza wrażliwości (scenariusz 7a)	4,60%	1,03%	maksymalny, +10%
Analiza wrażliwości (scenariusz 7b)	3,76%	0,84%	minimalny, -10%

3.3.5. Reinfekcja wirusa

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 2 przeglądy badań (Ng 2011 [63], Simmons 2016 [93]), w ramach których oceniono ryzyko nawrotu wirusa po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. W przeglądzie Ng 2011 zebrano dane z 6 badań, natomiast w przeglądzie Simmons 2016 wykorzystano dane łącznie z 61 badań (z czego 43 w populacji z WZW C, 14 w populacji z WZW C oraz wysokim ryzykiem zakażenia i 4 w populacji z koinfekcją HIV). Ponieważ wyniki uzyskane w drugim z odnalezionych przeglądów wydają się być bardziej wiarygodne (ze względu na znacznie większą liczbę odnalezionych badań) finalnie w analizie zdecydowano się na wykorzystanie danych tylko z pracy Simmons 2016.

W poniższej tabeli zestawiono krótkie podsumowanie charakterystyk badań uwzględnionych w przeglądzie Simmons 2016.

Tabela 26.
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Simmons 2016

Grupa chorych z WZW C	Liczba badań	Typ badań	Liczba osób	Okres obserwacji ^b
Brak wysokiego ryzyka zakażenia	43	29 – obserwacyjne, 10 – chorzy z badań RCT, 4 – nie określono	7 969	3,9 lat
Wysokie ryzyko zakażenia ^a	14	12 – obserwacyjne, 2 – chorzy z badań RCT	771	2,8 lat
Koinfekcja HIV	4	2 – obserwacyjne, 2 – chorzy z badań RCT	309	3,3 lata

a) narkomani, więźniowie; b) od momentu uzyskania SVR

W ramach analizy danych w odnalezionym przeglądzie jego autorzy na podstawie wyników pojedynczych badań wyznaczyli skumulowane prawdopodobieństwo (metodą efektów losowych, *random effect model*) ponownego zakażenia w przeliczeniu na 1000 pacjentolat. Dane te posłużyły do obliczenia rocznych prawdopodobieństw reinfekcji HCV w analizie. Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Roczne prawdopodobieństwo reinfekcji wirusa HCV na podstawie danych z przeglądu Simmons 2016

Grupa chorych z WZW C	Ponowne zakażenie	Roczne prawdopodobieństwo ponownego zakażenia
Brak wysokiego ryzyka zakażenia	1,85 / 1 000 pacjentolat	0,19%
Wysokie ryzyko zakażenia ^a	22,32 / 1 000 pacjentolat	2,23%
Koinfekcja HIV	32,02 / 1 000 pacjentolat	3,20%

a) narkomani, więźniowie

Jak wynika z powyższych danych ryzyko nawrotu w grupie wysokiego ryzyka zakażenia oraz w grupie chorych z koinfekcją HIV jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej z WZW C. Ponieważ niniejsza analiza dotyczy populacji chorych z przewlekłym WZW C ogółem, finalnie w analizie uwzględniono wyniki uzyskane w tej grupie chorych (tj. 0,19% rocznie).

W celu dokonania walidacji otrzymanej wartości przeanalizowano dane w innych analizach ekonomicznych opublikowanych na stronie AOTMiT. W analizie ekonomicznej dla preparatu Viekirax ryzyko reinfekcji przyjęto na poziomie 1% rocznie, zaś wartość ta została określona na podstawie opinii eksperta z oryginalnego modelu [70]. Również 1% ryzyko reinfekcji przyjęto w analizie ekonomicznej dla produktu Zepatier [71].

W wariancie podstawowym niniejszej analizy przyjęto prawdopodobieństwo reinfekcji na podstawie obliczeń przeprowadzonych na podstawie przeglądu Simmons 2016. W analizie wrażliwości (scenariusz 8) przeprowadzono obliczenia przy założeniu ryzyka nawrotu wirusa na poziomie 1% rocznie. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy założeniu braku reinfekcji. Pozwala to na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

3.3.6. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wartości parametrów określających roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Tabela 28.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia – podsumowanie danych wejściowych do modelu

Przejście	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Prawdopodobieństwo w przypadku SVR		
brak CC → CC	0,00%	-
CC → DC	1,25%	2,60% / 0,30%
CC → HCC	1,28%	2,01% / 0,48%
DC → HCC	2,15%	6,81% / 1,31%
DC → przeszczep	4,18%	4,60% / 3,76%

Przejęcie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Prawdopodobieństwo w przypadku braku SVR		
brak CC → CC	2,66%	3,05% / 2,32% / 2,15%
CC → DC	5,92%	8,00% / 2,72%
CC → HCC	3,67%	4,80% / 2,00%
DC → HCC	2,15%	6,81% / 1,31%
DC → przeszczep	4,18%	4,60% / 3,76%
Pozostałe przejścia		
HCC → przeszczep	0,93%	1,03% / 0,84%
SVR → brak SVR (reinfekcja)	0,19%	1,00% / 0,00%

3.4. Śmiertelność

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

3.4.1. Brak marskości i wyrównana marskość wątroby

Ze względu na przyjęte założenie o braku wyższego prawdopodobieństwa zgonu w tej grupie chorych względem populacji ogólnej, prawdopodobieństwo zgonu jest modelowane na podstawie tablic trwania życia opublikowanych przez GUS za rok 2015 [94]. Na podstawie danych o prawdopodobieństwie zgonu, osobno dla kobiet i mężczyzn oraz wyznaczonemu odsetkowi mężczyzn w grupie chorych z przewlekłym WZW C (rozd. 3.1.3) obliczane jest średnie prawdopodobieństwo zgonu dla chorych w danej grupie wiekowej, osobno dla pacjenta w każdym wieku.

Szczegółowe dane dla osób w wieku 44 lata i więcej (najniższy początkowy wiek uwzględniony w obliczeniach analizy) zestawiono w poniższej tabeli. W pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'TPs' znajdują się analogiczne dane dla osób w wieku od 15 lat.

Tabela 29.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
44	0,00374	0,00133	0,00269	73	0,04219	0,02037	0,03265
45	0,00415	0,00150	0,00299	74	0,04550	0,02254	0,03546

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
46	0,00459	0,00168	0,00332	75	0,04923	0,02512	0,03869
47	0,00509	0,00187	0,00368	76	0,05343	0,02817	0,04238
48	0,00563	0,00209	0,00408	77	0,05814	0,03175	0,04660
49	0,00622	0,00232	0,00451	78	0,06336	0,03592	0,05136
50	0,00686	0,00258	0,00499	79	0,06911	0,04070	0,05669
51	0,00757	0,00286	0,00551	80	0,07538	0,04612	0,06258
52	0,00833	0,00318	0,00608	81	0,08215	0,05218	0,06904
53	0,00915	0,00352	0,00669	82	0,08940	0,05889	0,07606
54	0,01005	0,00390	0,00736	83	0,09713	0,06624	0,08362
55	0,01101	0,00432	0,00808	84	0,10533	0,07425	0,09174
56	0,01204	0,00477	0,00886	85	0,11401	0,08291	0,10041
57	0,01315	0,00527	0,00970	86	0,12322	0,09227	0,10969
58	0,01434	0,00581	0,01061	87	0,13297	0,10234	0,11958
59	0,01560	0,00639	0,01157	88	0,14335	0,11318	0,13016
60	0,01694	0,00700	0,01259	89	0,15442	0,12486	0,14149
61	0,01835	0,00765	0,01367	90	0,16612	0,13734	0,15353
62	0,01983	0,00834	0,01481	91	0,17882	0,15089	0,16661
63	0,02137	0,00907	0,01599	92	0,19224	0,16534	0,18048
64	0,02297	0,00983	0,01722	93	0,20640	0,18072	0,19517
65	0,02463	0,01063	0,01851	94	0,22128	0,19702	0,21067
66	0,02636	0,01149	0,01986	95	0,23690	0,21423	0,22699
67	0,02816	0,01240	0,02127	96	0,25324	0,23236	0,24411
68	0,03006	0,01337	0,02276	97	0,27029	0,25137	0,26202
69	0,03207	0,01444	0,02436	98	0,28804	0,27126	0,28070
70	0,03424	0,01563	0,02610	99	0,30646	0,29197	0,30012
71	0,03662	0,01698	0,02803	100+	0,32552	0,31348	0,32025
72	0,03925	0,01854	0,03019	-	-	-	-

Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce wynosi 57,0% (rozd. 3.1.3)

3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

W wyniku przeszukania przeprowadzonego w bazie Medline (rozd. A.1.5) odnaleziono 5 publikacji przedstawiające dane umożliwiające oszacowanie śmiertelności z powodu DC. We wszystkich z odnalezionych badań analiza przeżycia dotyczyła pacjentów bez odpowiedzi SVR. W każdej z publikacji analizowano długookresowe przeżycie pacjentów, zaś na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie rocznych prawdopodobieństw zdarzeń. Dane z poszczególnych badań oraz wyznaczone na tej podstawie średnie roczne prawdopodobieństwa zgonów przedstawia poniższa tabela. Na

potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane z możliwie najdłuższego okresu obserwacji, jaki był dostępny w badaniu.

Tabela 30.
Śmiertelność z powodu DC (bez SVR) – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. zgonu
Bruno 2016 [95]	113	20-letnie przeżycie: 4,83% ^a	14,06%
Huang 2015 [76]	85	6-letnie przeżycie: 28,43% ^a	18,91%
McDonald 2016 [96]	1 169	19-letnie przeżycie: 13,52% ^a	10,00%
Planas 2004 [89]	200	5-letnie przeżycie: 49,2%	12,67%
Samonakis 2014 [77]	164	15-letnie przeżycie: 28,95% ^a	7,93%
Średnia	-	-	10,81%

a) dane sczytane z wykresu

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu ze stanu DC również w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR. W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedno badanie (Cheung 2016 [97]), w którym oceniono m.in. przeżycie pacjentów z DC, którzy otrzymali leczenie przeciwwirusowe. W badaniu tym uwzględniono dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz zostali zarejestrowani w brytyjskim programie/rejestrze EAP (*English Expanded Access Program*). Dane od tej samej grupy pacjentów zostały wykorzystane w obliczeniach oryginalnego modelu oraz w analizie ekonomicznej dla VEL/SOF ocenionej przez NICE. Dane wykorzystane w oryginalnym modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31.
Śmiertelność z powodu DC – dane wykorzystane w dostosowywanym modelu

Zgon ze stanu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
DC, bez SVR	24,00%
DC, z SVR	4,90%

Jak wynika z powyższych danych, w przypadku braku uzyskania odpowiedzi SVR przyjęte w dostosowywanym modelu prawdopodobieństwo zgonu jest prawie dwukrotnie wyższe niż obliczone na podstawie badań wykorzystanych obliczeniach niniejszej analizy. Wynika to stąd, iż dane z rejestru EAP są danymi krótkoterminowymi. Szczegółowa analiza danych z badań Huang 2015, McDonald 2016 oraz Samonakis 2014 wskazuje, że wykorzystanie danych z dłuższego okresu obserwacji (w obliczeniach niniejszej analizy wykorzystano możliwie najdłuższy) prowadzi do uzyskania niższych wartości dla prawdopodobieństw zgonu. Ze względu na długoterminowy horyzont czasowy analizy poprawniejszym będzie przyjęcie prawdopodobieństw wyznaczonych na danych długoterminowych.

W wariantcie podstawowym analizy śmiertelność chorych z DC w przypadku braku uzyskania SVR przyjęto na podstawie danych z 5 odnalezionych badań (10,81%, Tabela 30). W celu oszacowania śmiertelności chorych z DC oraz SVR na podstawie danych z rejestru EAP wyznaczono współczynnik

ryzyka względnego (RR, *risk ratio*), który odniesiono do ryzyka zgonu w populacji chorych z DC bez SVR. W analizie wrażliwości (scenariusz 9) przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem prawdopodobieństw zgonu jak w oryginalnym modelu (oraz jak w analizie ekonomicznej dla VEL/SOF ocenionej przez NICE [18]), tj. na podstawie krótkoterminowych danych z rejestru EAP. Pozwala to na wygenerowanie wyników analizy przy uwzględnieniu możliwie maksymalnie szerokiego zakresu zmienności analizowanego parametru.

3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

Dane dotyczące śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) zebrano w ramach przeprowadzonego przeszukania w bazie Medline (rozdz. A.1.6). Celem przeszukania była identyfikacja publikacji opisujących rejestry pacjentów z HCC ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia. Zidentyfikowano 8 prac, które spełniają wymagane warunki. Ich krótka charakterystyka oraz najważniejsze dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Śmiertelność z powodu HCC – dane z odnalezionych rejestrów

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008 [98]	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 zgonu na poziomie 41%
EI-Serag 2011 [99]	Amerykański rejestr świadczeń dla weteranów 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) w okresie 1997–2007	1-roczone przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%
Farinati 2016^a [100]	Włoski rejestr / baza danych nowotworów wątroby 5 183 pacjentów z HCC zarejestrowanych w okresie 1987-2012 61% (3160) pacjentów z WZW C	1-roczone przeżycie: 79% 2-letnie przeżycie: 60% 3-letnie przeżycie: 48% 4-letnie przeżycie: 36% 5-letnie przeżycie: 28% 6-letnie przeżycie: 22% 7-letnie przeżycie: 17% 7-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 23%
Makarova 2013 [101]	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 zgonu na poziomie 32%
Moore 2016^b [102]	Baza danych nowotworów w Nowym Jorku (USA) 8 827 pacjentów z HCC zarejestrowanych w latach 2001-2012, w tym wyróżniona podgrupa z WZW C (3 392) oraz WZW C+B (197)	5-letnie przeżycie: 20% (HCC+WZW C) 5-letnie przeżycie: 29,5% (HCC+WZW C i B) Uśrednione 5-letnie przeżycie dla powyższych grup odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 27%

Publikacja	Opis	Wyniki
Ollivier 2010 [103]	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-roczone przeżycie: 37% 2-letnie przeżycie: 24% 3-letnie przeżycie: 16% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 46%
Sinn 2014 [104]	Koreański centralny rejestr nowotworów 447 pacjentów z HCC i HCV w okresie 2003–2005	5-letnie przeżycie: 29% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 22%
Weinmann 2014 [105]	Rejestr nowotworów z Niemiec. 1 066 pacjentów z HCC (261 z HCV) w okresie 1998-2009	Lata 1998-2003: 1-roczone przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 33% 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 26% Lata 2004-2009: 1-roczone przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 30% 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 26%

a) dane z badania szcztane z wykresu; w publikacji dodatkowo dane od pacjentów z HCC z rejestru tajwańskiego – pacjenci Ci charakteryzują się niższym ryzykiem zgonu, co zdaniem autorów publikacji wynika z różnic w zakresie charakterystyk chorych;

b) w badaniu zaprezentowane także krzywe przeżycia dla ok. 11-letniego okresu obserwacji. W obliczeniach uwzględniono dane o przeżyciu 5-letnim ze względu na fakt, że pomiędzy 5 a 11 rokiem śmiertelność jest niewielka

Dane z odnalezionych rejestrów nie są zbieżne. 3 publikacje: Borie 2008, Ollivier 2010, El-Serag 2011 raportowały zbliżone wyniki w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC (średniorocznie 41–46%). Z kolei w 5 publikacjach: Farinati 2016, Makarova 2013, Moore 2016, Weinmann 2014 oraz Sinn 2014 raportowana roczna śmiertelność była niższa (średniorocznie 22-32%).

Najbardziej aktualne rejestry wskazują, że poprawniejszym będzie przyjęcie niższych prawdopodobieństw zgonu. W analizie podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie rocznego prawdopodobieństwa zgonu obliczonego na podstawie danych z publikacji Moore 2016. Za wykorzystaniem tego źródła danych przemawia, że dostępne dane pozwoliły na wyznaczenie szukanej wartości w grupie osób z HCC spowodowanym przewlekłym WZW C. W analizie wrażliwości (scenariusz 10) przeprowadzono obliczenia przy założeniu rocznego prawdopodobieństwa zgonu obliczonego na podstawie danych z badania El-Serag 2011, w celu zbadania wpływu na wyniki analizy przyjęcia możliwe wysokiego ryzyka zgonu ze stanu HCC. Warto nadmienić, że w dotychczas opracowanych analizach ekonomicznych (w tym ocenionych przez AOTMiT) przyjmowano wyższe ryzyko zgonu ze stanu HCC, jednakże w świetle nowych danych zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem niższego z prawdopodobieństw.

3.4.4. Przeszczep wątroby oraz stan po przeszczepie

Śmiertelność po przeszczepie wątroby określono na podstawie danych zbieranych w ramach Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*) [106]. Obecnie rejestr ELTR posiada dane ze 168 ośrodków transplantacyjnych z 31 państw europejskich, w tym z 4 ośrodków z Polski [106]. W latach 1968–2015 zostały zgromadzone informacje na temat 137 863 przeszczepów (w grupie 124 345 pacjentów), z czego 2 569 zostało przeprowadzonych w Polsce. Oprócz danych w zakresie przeżycia pacjentów zbierane są dane pozwalające dokonać analizy m.in. w zakresie wskazań do przeszczepu, zgodności grup krwi między dawcą a biorcą, przyczynami zgonu lub odrzucenia przeszczepu czy też leczenia immunosupresyjnego.

Na stronie internetowej ELTR w postaci slajdów prezentowane są dane opisujące wyniki rejestru z okresu 1988–2015. W tym czasie przeprowadzono 135 726 przeszczepów wątroby, z czego 24 380 (18%) z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusowym oraz 19 623 z powodu nowotworu wątroby (z czego 87% przypadków stanowił HCC). W pierwszym roku po wykonaniu przeszczepu zgon nastąpił u 18% biorców z marskością wątroby oraz 16% z nowotworem. Zgodnie z danymi dla przeżycia 5-letniego wyznaczona roczna śmiertelność dla kolejnych lat, wynosi 4,57% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 6,94% dla pacjentów z nowotworem. Szczegółowe dane z rejestru ELTR oraz wyniki przeprowadzonych na tej podstawie obliczeń przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 33.
Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – dane na podstawie rejestru ELTR

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

Tabela 34.
Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – roczne prawdopodobieństwa na podstawie danych z rejestru ELTR

Wskazanie do przeszczepu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	18,00%	4,57%
Nowotwór	16,00%	6,94%

Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce raportowane są w biuletynach Poltransplantu [91]. Najnowsze wydanie (z maja 2016 roku) obejmuje dane za okres od 1996 do 2015 roku [107]. Dane dotyczące przeżycia przedstawiane są łącznie dla wszystkich przeszczepów wątroby niezależnie od wskazania – dostępne są dane w zakresie przeżycia pacjentów w okresie 3, 12, 36, 60, 120 i 180

miesiący po przeszczepie. Jak wynika z danych ELTR, różnicowanie śmiertelności ze względu na wskazanie do przeszczepu jest znaczne. W szczególności 5-letnie przeżycie biorców z marskością wątroby wywołaną zakażeniem wirusowym wynosi 68%, podczas gdy dla pierwotnej marskości żółciowej odsetek ten wynosi 80% [106]. 5-letnie przeżycie wszystkich polskich pacjentów (niezależnie od wskazania) wynosi 75%, a według danych ELTR okres taki – niezależnie od wskazania do przeszczepu – przeżywa 70% dorosłych (Tabela 35). Po analizie zgromadzonych danych uznano, że przyjęcie danych z ELTR nie ogranicza wiarygodności modelowania choroby w niniejszej analizie, gdyż wydaje się, że przeżycie po przeszczepie wątroby obserwowane w Polsce nie odbiega w znaczący sposób od danych europejskich.

Tabela 35.
Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – porównanie danych polskich (Poltransplant) oraz europejskich (ELTR)

Czas [lata]	Dane Poltransplant			Dane ELTR; przeżycie		
	N ^a	Liczba przeżywających	Przeżycie (%)	Ogółem ^b	Marskość wywołana HCV	Nowotwór
1	3 176	2 701	85%	83%	82%	84%
3	2 519	1 964	78%	76%	74%	71%
5	1 912	1 436	75%	70%	68%	63%
10	900	578	64%	58%	58%	49%

a) przeszczep od zmarłych; dane za lata 1996–2015; b) dorośli

W niniejszej analizie w wariancie podstawowym śmiertelność po przeszczepie wątroby przyjęto na podstawie przeżycia pacjentów, u których przeszczep wykonano z powodu marskości wywołanej HCV na podstawie danych z rejestru ELTR. W analizie wrażliwości (scenariusz 11) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu śmiertelności na podstawie danych od pacjentów z rejestru ELTR, u których przeszczep wykonano z powodu nowotworu.

3.4.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wartości parametrów określających roczne prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn uwzględnionych w modelu.

Tabela 36.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw zgonu w zależności od przyczyny – podsumowanie danych wejściowych do modelu

Zgon ze stanu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
brak CC (z / bez SVR)		-
	jak w populacji ogólnej (Tabela 29)	
CC (z / bez SVR)		-
DC, bez SVR	10,81%	24,00%
DC, z SVR	2,21%	4,90%
HCC	27,15%	42,10%
LT / post-LT ^a	18,00% / 4,57 %	16,00% / 6,94%

a) LT – pierwszy rok po przeszczepie; post-LT – kolejne lata po przeszczepie

3.5. Bezpieczeństwo interwencji

W ramach analizy ekonomicznej bezpieczeństwo terapii oceniane jest za pomocą następujących punktów końcowych:

- przerywanie terapii,
- zdarzenia niepożądane w stopniu ciężkim.

Odpowiednie dane zaimplementowano z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Wartości prawdopodobieństw wyznaczono osobno dla każdego schematu leczenia (w przypadku populacji bez marskości lub z marskością wyrównaną). W populacji chorych z niewyrównaną marskością (DC) czas trwania leczenia przeanalizowano osobno dla każdego ze schematów.

3.5.1. Przerywanie terapii

W modelu uwzględniono możliwość przerywania terapii z powodu:

- działań niepożądanych,
- innych przyczyn, do których zaliczono: brak efektywności, decyzja pacjenta lub lekarza.

W obliczeniach przyjęto, że przerwanie terapii następuje w połowie cyklu leczenia (np. po 6 tygodniach dla terapii trwającej 12 tygodni), chyba że dane z badania pozwalały na jego dokładne wyznaczenie. W analizie uwzględniono przerywanie terapii rozumiane jako dyskontynuacja stosowania wszystkich leków jednocześnie. Nie uwzględniano przerywania leczenia, jeżeli nie podano przyczyny przerwania terapii. Jeżeli w badaniach klinicznym dana interwencja była stosowana w szerszej populacji niż rozważana w niniejszej analizie (np. VEL/SOF też u chorych z GT 2 do 6) lub niż wynika z zapisów programu lekowego (np. schemat 3D12 stosowany u chorych z GT1a oraz GT1b) dane w zakresie bezpieczeństwa określono również z wykorzystaniem danych w takich podgrupach. Zastosowane podejście jest zgodne z metodyką analizy klinicznej.

Szczegółowe dane z badań oraz wyznaczone na tej podstawie wartości parametrów przedstawiają poniższe tabele.

VEL/SOF 12 tyg.

W przypadku terapii VEL/SOF z komparatorami prawdopodobieństwo przerywania terapii przyjęto na podstawie uśrednionych danych ze wszystkich badań.

Tabela 37.
Przerywanie leczenia dla schematu VEL/SOF – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ASTRAL-1 [51]	624	99,84%	0,16%	0,00%	1,86 ^a	-
ASTRAL-2 [52]	134	99,25%	0,75%	0,00%	6,00	-
ASTRAL-3 [52]	277	99,64%	0,00%	0,36%	-	6,00
ASTRAL-5 [54]	106	97,17%	1,89%	0,94%	6,00	6,00
POLARIS-2 [57]	440	99,55%	0,45%	0,00%	6,07 ^b	-
POLARIS-3 [57]	109	98,17%	0,92%	0,92%	0,86 ^c	6,00
Asselah 2016 [108]	111	99,10%	0,90%	0,00%	10 ^d	-
Pianko 2015 [56]	80	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
Everson 2015 [55]	77	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
Średnia	1 958	99,44%	0,41%	0,15%	4,11	6,00

a) w 13. dniu terapii; b) w 4. oraz w 81 dniu terapii; c) w 6. dniu terapii; w 10 tygodniu terapii

VEL/SOF + RBV 12 tyg. (populacja GT1 oraz DC)

Przerywanie terapii u pacjentów z genotypem 1 oraz z niewyróbną marskością wątroby leczonych schematem VEL/SOF + RBV przyjęto na podstawie danych z badania ASTRAL-4.

Tabela 38.
Przerywanie leczenia dla schematu VEL/SOF + RBV 12 tyg.; pacjenci z DC

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ASTRAL 4 [53]	87	94,25%	4,60%	1,15%	6,04 ^a	6,00

a) w 22., 31., 36. oraz 80. dniu terapii

Ledipaswir/sofosbuwir 8 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu LS8 stosowanego u chorych z genotypem 1 bez marskości wątroby przyjęto na podstawie danych z 2 badań. Zgodnie z ich przebiegiem, żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu przyczyn uwzględnionych w analizie.

Tabela 39.
Przerywanie leczenia dla schematu LS8 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ION-3 [109]	215	100%	0%	0%	-	-
LONESTAR [8]	20	100%	0%	0%	-	-
Średnia	235	100%	0%	0%	-	-

Ledipaswir/sofosbuwir 12 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu LS12 stosowanego u chorych z genotypem 1 przyjęto na podstawie danych z 10 badań.

Tabela 40.
Przerywanie leczenia dla schematu LS12 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ELECTRON [10]	10	100%	0%	0%	-	-
ION-1 [110]	214	100%	0%	0%	-	-
ION-2 [11]	109	100%	0%	0%	-	-
ION-3 [109]	216	99,07%	0,93%	0%	6,00	-
ION-4 [111]	335	99,40%	0%	0,60%	-	6,00
LONESTAR [8]	38	97,37%	0%	2,63%	-	6,00
NIAID ERADICATE [112]	50	100%	0%	0%	-	-
SYNERGY [113]	20	100%	0%	0%	-	-
Chuang 2016 [114]	85	97,65%	1,18%	1,18%	8,00 ^a	0,29 ^b
Lim 2016 [115]	93	98,92%	1,08%	0%	3,00 ^c	-
Mizokami 2015 [9]	171	100%	0%	0%	-	-
Średnia	1 341	99,40%	0,30%	0,30%	5,75	4,57

a) w 65. dniu terapii, b) decyzja pacjenta w 2 dniu terapii, c) w 21. dniu terapii

Ledipaswir/sofosbuwir 24 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu LS24 stosowanego u chorych z genotypem 1 przyjęto na podstawie danych z 3 badań.

Tabela 41.
Przerywanie leczenia dla schematu LS24 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ION-1 [110]	217	98,16%	1,84%	0%	12,00	-
ION-2 [11]	109	100%	0%	0%	-	-
SIRIUS [116]	78	100%	0%	0%	-	-
Średnia	404	99,01%	0,99%	0%	12,00	-

Ledipaswir/sofosbuwir + RBV 12 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu LSR12 stosowanego u chorych z genotypem 1 oraz CC przyjęto na podstawie danych z 6 badań.

Tabela 42.
Przerywanie leczenia dla schematu LSR12 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
ELECTRON [10]	18	100%	0%	0%	-	-
ION-1 [110]	217	100%	0%	0%	-	-
ION-2 [11]	111	100%	0%	0%	-	-
LONESTAR [8]	21	100%	0%	0%	-	-
SIRIUS [116]	77	100%	0%	0%	-	-
Mizokami 2015 [9]	170	98,82%	1,18%	0%	4,86 ^a	-
Średnia	614	99,67%	0,33%	0%	4,86	-

a) w 6. oraz 62. dniu terapii

Ledipaswir/sofosbuwir + RBV 12 tyg. (populacja GT1 oraz DC)

Przerywanie terapii dla schematu LSR12 stosowanego u chorych z genotypem 1 oraz DC przyjęto na podstawie danych z 2 badań.

Tabela 43.
Przerywanie leczenia dla schematu LSR12 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
SOLAR-1 [117]	53	96,23%	1,89%	1,89%	6,00	6,00
SOLAR-2 [118]	53	98,11%	1,89%	0,00%	6,00	-
Średnia	106	97,11%	1,89%	0,94%	6,00	6,00

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir 8 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu 3D8 stosowanego u chorych z genotypem 1b bez marskości wątroby przyjęto na podstawie danych z jednego badania klinicznego.

Tabela 44.
Przerywanie leczenia dla schematu 3D8 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
GARNET [119]	166	99,40%	0,60%	0%	4,00	-

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir 12 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu 3D12 stosowanego u chorych z genotypem 1b przyjęto na podstawie danych z 4 badań.

Tabela 45.
Przerywanie leczenia dla schematu 3D12 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
MALACHITE I [120]	83	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
PEARL II [121]	95	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
PEARL III [122]	209	99,52%	0,00%	0,48%	-	-
TURQUOISE III [123]	60	100,00%	0,00%	0,00%	-	6,00
Średnia	447	99,78%	0,00%	0,22%	-	6,00

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV 12 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu 3DR12 stosowanego u chorych z genotypem 1a przyjęto na podstawie danych z 5 badań.

Tabela 46.
Przerywanie leczenia dla schematu 3DR12 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
MALACHITE I [120]	153	98,69%	0,65%	0,65%	6,00	6,00
MALACHITE-II [120]	101	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
PEARL IV [122]	100	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
SAPPHIRE I [124]	473	98,73%	0,63%	0,63%	7,67 ^a	6,00
SAPPHIRE II [125]	297	98,63%	1,03%	0,34%	5,43 ^b	6,00
TURQUOISE I part 1b	10	100,00%	0,00%	0,00%	-	-
Średnia	1 134	98,94%	0,62%	0,44%	6,47	6,00

a) 2 pacjentów w 6. tygodniu terapii, 1 w 11 tygodniu terapii, b) kolejno w 1, 6 i 72 dniu terapii

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV 24 tyg.

Przerywanie terapii dla schematu 3DR24 stosowanego u chorych z genotypem 1a z wyrównaną marskością wątroby przyjęto na podstawie danych z badania TURQUISE II. Jest to jedyne badanie dla tego schematu odnalezione w ramach analizy klinicznej.

Tabela 47.
Przerywanie leczenia dla schematu 3DR24 – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Badanie	N	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
			działania niepożądane	inne	działania niepożądane	inne
TURQUISE-II [126]	172	94,77%	2,33%	2,91%	12,00	12,00

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie danych dotyczących przerywania terapii uwzględnione w analizie ekonomicznej (wariant podstawowy).

Tabela 48.
Przerywanie leczenia – podsumowanie danych uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Schemat	Pełna terapia	Przerywanie leczenia – przyczyny		Przerywanie leczenia – czas leczenia	
		AE	inne	AE	inne
Pacjenci bez CC / z CC					
VEL/SOF	99,44%	0,41%	0,15%	4,11	6,00
LS8	100%	0%	0%	-	-
LS12	99,40%	0,30%	0,30%	5,75	4,57
LS24	99,01%	0,99%	0%	12,00	-
LSR12	99,67%	0,33%	0%	4,86	-
3D8	99,40%	0,60%	0%	4,00	-
3D12	99,78%	0,00%	0,22%	-	6,00
3DR12	98,94%	0,62%	0,44%	6,47	6,00
3DR24	94,77%	2,33%	2,91%	12,00	12,00
Pacjenci z DC					
VEL/SOF + RBV	94,25%	4,60%	1,15%	6,04	6,00
LSR12	97,11%	1,89%	0,94%	6,00	6,00

3.5.2. Działania/zdarzenia niepożądane

W oryginalnym modelu uwzględniono możliwość wystąpienia 10 zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkim. W niniejszej analizie uwzględniono 5 z nich: anemię, biegunkę, depresję, nudności oraz wymioty. Dla pozostałych (ciężkie uszkodzenia wątroby, małopłytkowość, neutropenia, świąd, wysypka) prawdopodobieństwo ich wystąpienia w przypadku ocenianych interwencji zgodnie z odnalezionymi danymi jest równe 0.

Dla schematu SOF/VEL w jednym badaniu (POLARIS-2) zaobserwowano u jednego pacjenta wystąpienie depresji w stopniu ciężkim. Nie zaobserwowano występowania innych działań.

Dla schematów stanowiących komparatory ocenianej interwencji w niniejszej analizie dokonano stosownych obliczeń na podstawie danych z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. Podsumowanie danych przedstawia poniższa tabela (Tabela 49). Ze względu na ograniczoną ilość danych występowanie działań niepożądanych przyjęto osobno dla każdego schematu leczenia na podstawie skumulowanych danych ze wszystkich badań. Szczegółowe dane z pojedynczych badań zestawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Tabela 49.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane / schemat	Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
Pacjenci bez CC / CC					
VEL/SOF	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,05%
3D8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
3D12	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
3DR12	0,18%	0,18%	0,09%	0,18%	0,00%
3DR24	0,00%	0,00%	0,00%	0,58%	0,00%
LS8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
LS12	0,00%	0,00%	0,07%	0,00%	0,00%
LS24	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Pacjenci z DC					
VEL/SOF + RBV	0,00%	0,00%	0,00%	1,15%	0,00%
LSR12	0,00%	0,00%	0,94%	2,83%	0,00%

W oryginalnym modelu oraz w analizie ekonomicznej ocenionej przez NICE bezpieczeństwo terapii oceniono na podstawie występowania ciężkich działań niepożądanych w stopniu 3-4. Na podstawie opublikowanych danych z badań klinicznych nie udało się odtworzyć otrzymanych wartości (najprawdopodobniej uzyskanych na podstawie nieopublikowanych danych z badań lub ich szczegółowych protokołów). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona przez autorów oryginalnego modelu wskazuje zazwyczaj na gorszy profil bezpieczeństwa komparatorów. Wnioski te są zgodne z wnioskami wynikającymi z przeprowadzonej analizy klinicznej dla schematów 24-tygodniowych [2]. W świetle tego, przyjęcie w niniejszej analizie ekonomicznej wartości na podstawie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, można uznać za podejście konserwatywne.

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

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

- zwłóknienie wątroby, bez marskości,
- wyrównana marskość wątroby (CC),
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- SVR,
- zwłóknienie wątroby, bez marskości, po nieskutecznym leczeniu,
- CC, po nieskutecznym leczeniu,
- DC, po nieskutecznym leczeniu,
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),

- przeszczep wątroby (LT),
- po przeszczepie wątroby (post-LT).

Poza wyżej wymienionymi stanami zdrowia model dopuszcza uwzględnienie zmiany użyteczności stanów zdrowia związaną z prowadzoną terapią przeciwwirusową.

3.6.1. Stany zdrowia

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla wymienionych stanów zdrowia dokonano systematycznego przeszukania baz danych Medline oraz CEAR. Szczegółowy opis przeszukań znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.2). W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionych źródeł danych.

Tabela 50.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności związanych z WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bjornsson 2009 [127]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [128]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Gutteling 2006 [129]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [130], Hsu 2011 [131]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Longworth 2003 [132]	Dorośli pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby (n = 524)	EQ-5D, SF-6D
Pol 2015 [133]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 831)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Samp 2015 [134]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Scalone 2013 [135]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby (n = 1088)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Schwarzinger 2015 [136]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 357)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Sherman 2004 [137]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [138], Siebert 2003 [139]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348, w kolejnej edycji n = 428)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , RS, ocena lekarzy
Vargas 2015 [140]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 28)	EQ-5D (chilijskie normy)
Wells 2004 [141]	Pacjenci z marskością wątroby (n = 114)	TTO
Wright 2006 [142]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Younossi 1999 [143]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby, pacjenci młodzi (średnia i odchylenie standardowe wieku wyniosły odpowiednio 5 i 11 lat, n = 61)	HUI-3, SF-36
Younossi 2001 [144]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Younossi 2015 [145]	Pacjenci z przewlekłym WZW C biorący udział w badaniach RCT: ION-1, ION-2, ION-3 (n = 1005)	SF-6D, SF-36, inne
Younossi 2016 [146]	Pacjenci z przewlekłym WZW C biorący udział w badaniach RCT: FUSION, NEUTRINO, VALENCE, SIRIUS, GS-US-334-0109, ION-1, ION-2 oraz ION-3 (n = 3425)	SF-6D, SF-36, inne
Younossi 2017 [147]	Pacjenci z przewlekłym WZW C biorący udział w badaniach RCT: ASTRAL 1-5 (n=1701)	SF-6D, SF-36, inne

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

W przypadku badań przeprowadzonych wśród lekarzy lub ekspertów często dokonywano oceny użyteczności przy użyciu metody delfickiej lub innych metod. Podejścia te nie są rekomendowane w analizach kosztów-użyteczności [148]. Zgodnie z obowiązującymi zalecaniami, dopuszczalne jest uzyskanie wartości użyteczności wykorzystywanych w analizach kosztów-użyteczności za pomocą pomiaru jakości życia chorych lub pomiaru preferencji populacji ogólnej [149, 150].. Z tego względu oraz biorąc pod uwagę wystarczająca ilość danych pozostałych badaniach na tym etapie analizy wykluczono wartości użyteczności uzyskane w grupie lekarzy / ekspertów.

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 [149, 151]. Wykorzystując odpowiednie metody (np. kwestionariusz EQ-5D) można dokonać tzw. pośredniego pomiaru użyteczności. Pacjenci określają swój stan za pomocą kwestionariusza, jednak nie oceniają związanych z nim preferencji. Etap oceny preferencji dokonywany jest na podstawie wyników bezpośredniego pomiaru użyteczności w populacji ogólnej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [152], w analizie uwzględniono wyniki badań, w których oceny jakości życia dokonano przy użyciu tych metod.

Najczęściej wykorzystywanymi kwestionariuszami pośredniej oceny jakości życia w odnalezionych publikacjach były EQ-5D oraz HUI-2 lub HUI-3. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, zaleca się wykorzystanie jednej metody pomiaru do uzyskania wartości użyteczności [152]. W związku z tym w analizie wykorzystano wyłącznie użyteczności mierzone za pomocą EQ-5D (metoda ta była stosowana w większej liczbie badań niż HUI 2/3; kwestionariusz ten jest również zalecany przez NICE [150]). W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaczerpnięte z odnalezionych prac uzyskane dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia. Uwzględniono wyłącznie dane uzyskane w grupie pacjentów.

Tabela 51.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C – dane z badań przeprowadzonych wśród pacjentów

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
Łagodne / umiarkowane WZW C							
Bjornsson 2009 [127]	0,81	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [128]	0,76	–	0,79	0,70	–	0,73 ^c	–
Hsu 2008 [130]	–	0,82	–	–	–	0,76 ^b ; 0,62 ^c	0,67
Hsu 2011 [131]	–	0,80	–	–	–	0,73 ^b ; 0,57 ^c	0,66
Pol 2015 [133]	F0-F1: 0,82 F2: 0,78	–	–	F0-F1: 0,72 F2: 0,652	–	–	–
Samp 2014 [134]	bezobjaw.: 0,83 objawowe: 0,65	–	–	–	–	–	–
Scalone 2013 [135]	0,82	–	–	–	–	–	–
Schwarzinger 2015 [136]	F0-F2: 0,82	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [137]	–	0,85	0,81	0,67	–	–	–
Siebert 2001 [138]	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76	–	–	–	łagodne: 0,95 ^a umiark.: 0,92 ^a	–	–
Vargas 2015 [140]	F0-F3: 0,686	–	–	–	–	–	–
Younossi 2001 [144]	–	–	–	–	–	0,84 ^b	–
Younossi 2015 [145]	–	–	–	–	–	–	F0-F2: 0,724
Younossi 2017 [147]	–	–	–	–	–	–	0,711
Wright 2006 [142]	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66	–	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
Marskość wątroby							
Bjornsson 2009 [127]	0,75	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [128]	0,74	–	0,8	0,65	–	0,74 ^c	–
Hsu 2008 [130]	–	0,84	–	–	–	0,71 ^b , 0,56 ^c	0,61
Hsu 2012 [131]	–	0,78 ^f	–	–	–	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Pol 2015 [133]	F3-F4: 0,67	–	–	F3-F4: 0,559	–	–	–
Samp 2014 [134]	0,62	–	–	–	–	–	–
Scalone 2013 [135]	0,73	–	–	–	–	–	–
Schwarzinger 2015 [136]	F3-F4: 0,76	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [137]	–	0,79	0,83	0,51	–	–	–
Siebert 2001 [138]	0,74	–	–	–	0,89 ^a	–	–
Vargas 2015 [140]	0,682	–	–	–	–	–	–
Younossi 2001 [144]	–	–	–	–	–	0,82 ^b	–
Younossi 2015 [145]	–	–	–	–	–	–	F3-F4: 0,690
Younossi 2017 [147]	–	–	–	–	–	–	0,688
Wright 2006 [142]	0,55	–	–	–	–	–	–
DC							
Bjornsson 2009 [127]	0,66	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [128]	0,66	–	0,6	0,57	–	0,69 ^c	–
Hsu 2008 [130]	–	0,76	–	–	–	0,72 ^b , 0,55 ^c	0,63
Hsu 2012 [131]	–	0,78 ^f	–	–	–	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Pol 2015 [133]	0,51	–	–	0,554	–	–	–
Samp 2014 [134]	0,41	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [137]	–	0,72	0,72	0,66	–	–	–
Siebert 2001 [138]	0,72	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Vargas 2015 [140]	0,536	–	–	–	–	–	–
Younossi 2001 [144]	–	–	–	–	–	0,46–0,71 ^b	–
Younossi 2017 [147]	–	–	–	–	–	–	0,616
Wright 2006 [142]	0,45	–	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
HCC							
Chong 2003 [128]	0,65	–	0,72	0,55	–	0,51 ^c	–
Hsu 2011 [131]	–	0,78	–	–	–	0,72 ^b , 0,56 ^c	0,61
Pol 2015 [133]	0,51	–	–	0,554	–	–	–
Scalone 2013 [135]	0,76	–	–	–	–	–	–
Siebert 2001 [138]	–	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Vargas 2015 [140]	0,952	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [142]	0,45	–	–	–	–	–	–
LT							
Chong 2003 [128]	0,69	–	0,73	0,65	–	0,70 ^c	–
Hsu 2011 [131]	–	0,80	–	–	–	0,75 ^b , 0,64 ^c	0,65
Pol 2015 [133]	0,46	–	–	0,52	–	–	–
Scalone 2013 [135]	0,77	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [137]	–	0,81	0,72	0,62	–	–	–
Siebert 2001 [138]	0,79	–	–	–	0,86 ^a	–	–
Vargas 2015 [140]	0,572	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [142]	0,45	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003 [132]	0,52	–	–	–	–	0,52	0,61
Post-LT							
Wright 2006 [142]	0,67	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003 [132]	0,61	–	–	–	–	–	0,62
Pol 2015 [133]	0,80	–	–	0,73	–	–	–
Vargas 2015 [140]	0,904	–	–	–	–	–	–
SVR							
Bjornsson 2009 [127]	0,79	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [128]	0,83	–	0,86	0,74	–	0,77 ^c	–
Hsu 2011 [131]	–	0,88	–	–	–	0,80 ^b , 0,70 ^c	0,71
Pol 2015 [133]	F0-F1: 0,95 F2-F4: 0,85	–	–	F0-F1: 0,802 F2-F4: 0,661	–	–	–
Vargas 2015 [140]	F0-F1: 1,00 F2-F3: 1,00 F4: 0,798	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [142]	łagodnie: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–	–
Younossi 2016 [146]	–	–	–	–	–	–	0,047 0,025 ^d

a) w pracach Siebert 2003a, Siebert 2003b, Siebert 2005 [153] traktowana jako zmodyfikowana skala VAS; b) HUI-2; c) HUI-3; d) zmiana QoL po uzyskaniu SVR u osób leczonych terapią interferonową / bezinterferonową

Wśród badań w których pomiaru użyteczności stanów zdrowia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D dane raportowane w 4 z nich pozwalają na wyznaczenie użyteczności dla wszystkich lub większości

stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Inne odnalezione w ramach przeszukania publikacje dotyczące użyteczności oraz wykorzystujące kwestionariusz EQ-5D uwzględniają znacznie mniejszą liczbę stanów zdrowia rozważanych w dostosowywanym modelu ekonomicznym i nie zostały uwzględnione na dalszym etapie prac. W dalszej części rozdziału opisano szczegółowo dane zebrane w 3 badaniach. Na tym etapie prac zrezygnowano z uwzględnienia wartości użyteczności zebranego w ramach pracy Vargas 2015 [140], ze względu na fakt iż dane te zostały uzyskane na podstawie danych od niewielkiej grupy osób (od 1 do 9, w zależności od stanu zdrowia). Przekłada się to na niską wiarygodność danych, o czym świadczy m.in. wysoka użyteczność stanu zdrowia HCC.

Praca Wright 2006 [142] stanowi raport HTA, którego celem była ocena opłacalności terapii IFN α 2b+RBV w porównaniu z terapią objawową. Wartości użyteczności dla łagodnej postaci zwłóknienia wątroby podane w tej pracy wyznaczono na podstawie wyników specjalnie w tym celu zaprojektowanego badania klinicznego. Badanie objęło 196 pacjentów, których podzielono na dwie grupy – aktywnie leczoną i nieotrzymującą terapii. Wpływ leczenia na jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D oceniono na podstawie danych z 12. i 24. tygodnia terapii, natomiast dane z 24. i 48. tygodnia po zakończeniu leczenia posłużyły do wyznaczenia wzrostu użyteczności związanego z uzyskaniem SVR. W obliczeniach uwzględniono wyniki uzyskane w całej populacji pacjentów w badaniu.

W celu oszacowania wartości użyteczności dla pacjentów z umiarkowanym przewlekłym WZW C, z wyrównaną oraz niewyrównaną marskością wątroby na potrzeby raportu Wright 2006 przeprowadzono badanie obserwacyjne. Badaniem objęto 302 pacjentów, którzy uprzednio zostali włączeni do badania kosztowego opracowanego na potrzeby raportu. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów po przeszczepie wątroby w raporcie Wright 2006 zaczerpnięto z badania obserwacyjnego Ratcliffe 2002 [154]. W badaniu wzięło udział 455 pacjentów, z których 46 otrzymało przeszczep wątroby z powodu HCC lub marskości wątroby. Na podstawie wyników badania Ratcliffe 2002 w raporcie Wright 2006 oszacowano użyteczność dla stanów DC oraz HCC na poziomie 0,45.

Użyteczności dla wyodrębnionych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 52).

Tabela 52.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C raportowane w publikacji Wright 2006

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

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

a) użyteczność mierzona po zakończeniu terapii

Raport Wright 2006 jest częścią *NHS R&D HTA Programme* powołanego w 1993 roku w celu dostarczania wysokiej jakości informacji dotyczących kosztów i efektywności technologii medycznych stosowanych w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Przytoczony raport HTA został opracowany na potrzeby prac nad wytycznymi postępowania w leczeniu przewlekłego WZW C. Użyteczności raportowane w pracy Wright 2006 przedstawiono z podziałem na łagodną i umiarkowaną postać choroby, a także z wyróżnieniem stanów odpowiadających jej późniejszym powikłaniom. Pomiaru użyteczności dokonano na względnie licznych grupach pacjentów (Tabela 52). W związku z powyższym raport Wright uznano za wiarygodne źródło danych o użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C, co potwierdziło stanowisko agencji NICE opiniującej wniosek z ich wykorzystaniem.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (za wyjątkiem rozróżnienia wartości użyteczności między stanami LT i Post-LT) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D odnaleziono ponadto w pracy Chong 2003 [155]. Pomiar użyteczności w badaniu przeprowadzono w grupie 193 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. Wartości użyteczności dla 7 stanów wyodrębnionych w badaniu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 53). Ze względu na niewielką liczebność badanych grup (w zależności od stanu od 9 do 44 osób), wiarygodność danych z badania Chong 2003 jest ograniczona.

Tabela 53.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C 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
Przeszczep	30	0,69
SVR	36	0,83

Badanie Pol 2015 [133] opublikowane w formie posteru zostało przeprowadzone w Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech. W ramach tego badania 60 lekarzy z każdego kraju było proszonych o włączenie 10 kolejnych pacjentów ambulatoryjnych. Finalnie zebrano dane o 831 pacjentach. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, do wyników którego zastosowano francuskie normy użyteczności. Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C 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
Przeszczep	5	0,46
Po przeszczepie	10	0,80
SVR po F0-F1	35	0,95
SVR po F2-F4	36	0,85

Finalnie w wariacie podstawowym analizy ekonomicznej zdecydowano o wykorzystaniu danych z pracy Wright 2006. Uzyskane wartości użyteczności oszacowano na większej grupie osób niż w badaniu Chong 2003, ponadto dane te wykorzystane były we wszystkich analizach ekonomicznych dotyczących leczenia przewlekłego WZW C a które zostały ocenione przez AOTMiT. Badanie Pol 2015 nie zostało włączone do analizy podstawowej, ze względu na dotychczasowy sposób publikacji (poster / abstrakt), a pełna praca nie została jeszcze opublikowana. Wartości użyteczności uzyskane w pracach Chong 2003 oraz Pol 2015 zostały wykorzystane w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz 12) w celu zbadania wpływu na wyniki analizy wykorzystania alternatywnych źródeł danych.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach niniejszej analizy. Dla niektórych ze stanów zdrowia konieczne było przeprowadzenie dodatkowych obliczeń.

Tabela 55.
Użyteczności stanów zdrowia związane z WZW C - dane uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 (scenariusz 12a)	Pol 2015 (scenariusz 12b)
Brak CC	0,715 ^a	0,760	0,800 ^d
CC	0,550	0,740	0,670 ^e
DC	0,450	0,660	0,510
SVR (wzrost użyteczności)	0,055 ^b	0,070	0,130 ^f

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 (scenariusz 12a)	PoI 2015 (scenariusz 12b)
HCC	0,450	0,650	0,510
Przeszczep	0,450	0,690	0,460
Po przeszczepie	0,670	0,690 ^c	0,800

a) średnia dla stanów łagodne / umiarkowane WZW C; b) średnia różnicy pomiędzy stanami SVR łagodne / umiarkowane WZW C a łagodne / umiarkowane WZW C; c) założenie; d) średnia ze stanów F0-F1 / F2; e) na podstawie stanu F3-F4; f) na podstawie różnicy między stanami SVR po F0-F1 a F0-F1

3.6.2. Zmiana użyteczności związana z terapią

Dostosowywany model pozwala na uwzględnienie zmian użyteczności związanych z terapią. W oryginalnym modelu zmiany te przyjęto na podstawie wyników odpowiednich badań klinicznych lub w przypadku braku danych dla danego schematu zmiany przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych dla interwencji o zbliżonym schemacie dawkowania oraz profilu bezpieczeństwa. Dane z badań klinicznych oraz wyznaczone na ich podstawie zmiany użyteczności wykorzystane w oryginalnym modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 56.
Spadki użyteczności związane z terapią – dane z badań klinicznych uwzględnione w oryginalnym modelu

Schemat leczenia	Użyteczność początkowa	Zmiana użyteczności na koniec leczenia	Zmiana	Źródło
VEL/SOF	n/a	n/a	4,43%	ION, założenie
SOF/LDV + RBV	n/a	n/a	-3,25%	założenie
SOF/LDV 8 lub 12 tyg.	n/a	n/a	4,43%	ION, założenie
SOF/LDV 24 tyg.	n/a	n/a	4,41%	ION, założenie
SOF/LDV + RBV	n/a	n/a	-3,25%	ION, założenie
OBV/PTV/r + DAS ± RBV	n/a	n/a	4,43% / -1,00%	założenie

W oryginalnym modelu dla schematu VEL/SOF przyjęto wzrost użyteczności stanu zdrowia o 4,43% podczas trwania leczenia. W przypadku pozostałych schematów przyjmowano wzrost lub spadek użyteczności stanu zdrowia związany z terapią – w zależności od tego czy dany schemat zawierał rybawirynę.

W ramach przeszukania przeprowadzonego nie zidentyfikowano natomiast źródeł danych dla badań ION na podstawie których przeprowadzono obliczenia. Ponadto w odnalezionej pracy Younossi 2017 [156] są dane wskazujące na poprawę jakości życia podczas terapii VEL/SOF.

W wariacie podstawowym niniejszej analizy nie uwzględniono zmian wartości użyteczności związanych z leczeniem. Biorąc pod uwagę dostępne dane jest to podejście konserwatywne lub nie mające wpływu na wyniki analizy. Stosowne obliczenia przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 13). W tym celu wykorzystano dane zaimplementowane do oryginalnego modelu.

Tabela 57.
Spadki użyteczności związane z terapią – dane uwzględnione w analizie (scenariusz 13)

Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Zmiana
Pacjenci bez CC / CC		
VEL/SOF	12 tygodni	4,43%
SOF/LDV	8 lub 12 tygodni	4,43%
SOF/LDV	24 tygodnie	4,41%
OBV/PTV/r + DAS	8 lub 12 tygodni	4,43%
OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tygodni	4,43%
OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tygodnie	-1,00%
Pacjenci z DC		
VEL/SOF + RBV	12 tygodni	-3,25%
SOF/LDV + RBV	12 tygodni	-3,25%

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących substancji czynnych (preparatów):

- VEL/SOF (Epclusa),
- SOF/LDV (Harvoni),
- OBV/PTV/r (Viekirax),
- DAS (Exviera),
- RBV (rybawiryna).

Ceny preparatów Epclusa oraz Harvoni uzyskano na podstawie informacji dostarczonych przez Zamawiającego. [REDACTED]

Ceny preparatów Viekirax oraz Exviera obliczono na podstawie danych z przetargów zawartych przez szpitale na dostawy produktów leczniczych.

Cenę rybawiryny obliczono na podstawie danych z obwieszczenia MZ [3]. W zależności od schematu leczenia, koszt RBV jest wliczany do kosztu terapii bądź jest ponoszony przez firmy farmaceutyczne. Z uwagi na zapisy dotyczące dawkowania RBV, w celu oszacowania kosztu stosowania leku, uwzględniono dane odnośnie masy ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce (rodz. 3.1.4).

VEL/SOF (Eplusa)

Koszt VEL/SOF uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

SOF/LDV (Harvoni)

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego [REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie kosztu SOF/LDV, wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 59.
Cena sofosbuwiru/ledipaswiru – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabletkę
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sofosbuwir/ ledipaswir	Harvoni	400 mg/ 90 mg.	28 tabl.	65 000,00 zł	70 200,00 zł	73 710,00 zł	2 632,50 zł

OBV/PTV/r (Viekirax) oraz DAS (Exviera)

W celu oszacowania rzeczywistej ceny preparatu Viekirax uwzględniającego zawarte instrumenty dzielenia ryzyka porównano ceny uzyskane na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz ceny oszacowane na podstawie zawartych przez szpitale przetargów na dostawy produktów leczniczych.

Zgodnie z danymi sprzedażowymi z ostatnich 12 miesięcy (maj 2016 – kwiecień 2017), sprzedanych zostało 12 377 opakowań preparatu Viekirax, co przełożyło się na łączną wartość refundacji równą 201 193 592 zł. Oznacza to, że rzeczywista cena opakowania tego preparatu wynosi 16 255,31 zł. Należy zauważyć, że rozpatrując średnią cenę za opakowanie miesiąc po miesiącu, w ostatnich dwóch miesiącach (marzec 2017 oraz kwiecień 2017) jest niższa niż we wcześniejszych miesiącach, co może oznaczać obniżenie ceny leku przez jego Producenta.

Tabela 60.
Dane refundacyjne NFZ preparatów Viekirax

Miesiąc	Kwota refundacji [zł]	Liczba sprzedanych opakowań	Cena za opakowanie [zł]
Maj 2016	18 596 730	908	18 384,57
Czerwiec 2016	12 984 463	1012	18 373,37
Lipiec 2016	15 104 857	707	18 393,19
Sierpień 2016	13 187 338	821	12 591,63
Wrzesień 2016	13 159 259	1047	14 940,29
Październik 2016	2 845 400	881	18 455,05
Listopad 2016	37 470 292	154	16 586,89
Grudzień 2016	37 649 246	2259	18 360,29
Styczeń 2017	11 026 713	2051	18 384,60
Luty 2017	11 812 054	600	18 384,52
Marzec 2017	11 850 894	643	12 164,00
Kwiecień 2017	15 506 346	974	12 614,89

W ramach przetargów preparat Viekirax zamawiany jest razem z preparatem Exviera – jest on stosowany w skojarzeniu z Viekirax w populacji chorych zakażonych WZW C o genotypie 1. Analiza danych z przetargów na dostawę preparatu Viekirax również wskazuje na obniżenie ceny leku przez jego Producenta. Przetargi zawarte w roku 2016 [157, 158] wskazują na wyższą cenę, niż 10 odnalezionych przetargów zawartych przez różne szpitale od początku 2017 roku [20, 159–167], na podstawie których wynika, że łączna cena za oba preparaty wynosi 13 000,25 zł (Tabela 61).

Tabela 61.
Cena Viekirax i Exviera na podstawie najnowszych z odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Cena ^a	Łączna wartość przetargu
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J.Gromkowskiego [166]	b.d.	12 999,99 zł	3 184 998,14 zł
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-zakaźny im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy [160]	02.03.2017	13 001,07 zł	1 950 160,86 zł
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie [164]	15.02.2017	13 000,00 zł	15 390 000,00 zł
Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego SPZOZ w Krakowie [163]	28.03.2017	12 999,99 zł	428 999,75 zł
Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr Tytusa Chałubińskiego [165]	28.02.2017	13 000,00 zł	702 000,00 zł
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o [159]	12.05.2017	13 001,07 zł	1 950 160,86 zł
Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu [162]	31.03.2017	13 001,07 zł	3 120 257,38 zł
Zespół Opieki Zdrowotnej w Busku-Zdroju [20]	14.04.2017	13 000,00 zł	234 000,00 zł
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu [168]	20.06.2017	13 001,07 zł	611 050,41 zł
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie [167]	08.02.2017	12 999,99 zł	727 999,58 zł
Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu [161]	27.03.2017	13 000,21 zł	195 003,13 zł
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego w Łodzi [169]	25.05.2017	12 999,99 zł	8 943 994,77 zł
Średnia cena ważona wartością przetargu		13 000,22 zł	

a) łączna cena za jedno opakowanie Viekirax i jedno opakowanie Exviera

Jedynie na podstawie danych z dwóch odnalezionych przetargów możliwe było określenie ceny osobno dla preparatów Viekirax i Exviera []. Na tej podstawie obliczono, że cena preparatu Viekirax stanowi 91,92% (z 13 000,22 zł) ceny obu produktów i wynosi 11 950,20 zł. Z kolei cena za opakowanie preparatu Exviera wynosi 1 050,02 zł.

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie kosztu OBV/PTV/r oraz DAS, wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tabela 62.
Cena Viekirax i Exviera – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabletkę
Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir	Viekirax	12,5 + 75 + 50 mg.	56 tabl.	49 749,23 zł	53 729,17 zł	56 415,63 zł	1 007,42 zł
Dazabuwir	Exviera	250 mg	56 tab.	4 449,62 zł	4 672,10 zł	4 905,71 zł	87,60 zł

RBV (Rybawiryna)

Koszt rybawiryny w analizie ekonomicznej uzależniony jest od schematu leczenia, w którym lek ten jest stosowany. Naliczany jest pełny koszt leku bądź koszt ponoszony jest przez producentów:

- w przypadku schematu SOF/LDV + RBV oraz VEL/SOF + RBV naliczany jest pełny koszt RBV,
- w przypadku schematu leczenia OBV/PTV/r + DAS + RBV koszt RBV ponoszony jest przez producenta preparatów Viekirax oraz Exviera.

Jak wynika z odnalezionych informacji dotyczących przetargów na dostawy leków stosowanych w programie lekowym leczenia przewlekłego WZW typu C terapią bezinterferonową, w przypadku zamówienia na dostawy preparatu Viekirax oraz Exviera przedmiot zamówienia obejmuje również dostawę rybawiryny typu Moderiba [20]. Preparat ten nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, jednakże jak wynika z odnalezionych informacji jego koszt ponoszony jest w całości przez producenta preparatu Viekirax.

Należy zauważyć, że rybawiryna jest produkowana przez te same podmioty odpowiedzialne co interferon pegylowany. Dlatego w przypadku schematu SOF + PegIFN + RBV, koszt rybawiryny uwzględniono w koszcie interferonu. Przyjęcie takiego założenia potwierdzają informacje w dwóch z odnalezionych przetargów na dostawę leków [170, 171].

W przypadku naliczania pełnego kosztu RBV, koszt ten został wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych NFZ bądź na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych.

Zgodnie z danymi sprzedażowymi w okresie styczeń 2016 – grudzień 2016 sprzedanych zostało odpowiednio 7 opakowań preparatu Copegus 400 mg na łączną kwotę 9 267 zł, co przekłada się na rzeczywistą cenę opakowania równą 1 323,84 zł. Preparatu Copegus 200 mg sprzedano 84 opakowania, co przełożyło się na łączną kwotę refundacji równą 166 809 zł i rzeczywistą cenę jednego opakowania równą 1 985,82 zł. Natomiast rybawiryny Rebetol sprzedano 1 840 opakowania, co przełożyło się na łączną wartość refundacji równą 3 043 890 zł. Oznacza to, że rzeczywista cena opakowania wynosi 1 654,32zł.

W przypadku ceny wykazowej, do obliczeń przyjęto średnią cenę za tabletkę na podstawie cen wszystkich 3 dostępnych rodzajów rybawiryny.

Tabela 63.
Cena rybawiryny – dane za 2016 rok

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabl. (200 mg)
Na podstawie DGL- sprzedaż w 2016 roku							
	Rebetol	200 mg	140 tabl.	-	-	1 654,32 zł	11,82 zł
Rybawiryna	Copegus	400 mg	56 tabl.			1 323,84 zł	11,82 zł
		200 mg	168 tabl.	-	-	1 985,82 zł	11,82 zł
Średnia cena za tabletkę ważoną liczbą sprzedanych dawek							11,82 zł

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabl. (200 mg)
Na podstawie wykazu leków refundowanych – obwieszczenie na dzień 1 maja 2017							
Rybawiryna	Rebetol	200 mg	140 tabl.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,83 zł
	Copegus	400 mg	56 tabl.	1 168,50 zł	1 261,98 zł	1 325,08 zł	11,83 zł
		200 mg	168 tabl.	1 752,80 zł	1 893,02 zł	1 987,67 zł	11,83 zł
Średnia cena za dawkę							11,83 zł

Zgonie z nowym obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych obowiązującym od 1 lipca 2017 refundowane są tylko dwa opakowania rybawiryny: Copegus 200 mg oraz Rebetol 200 mg. Na nowym WLR nie ma już rybawiryny Copegus 400 mg. Dodatkowo cena hurtowa brutto rybawiryny Copegus 200 mg została obniżona do poziomu 1814,40 zł, zatem koszt jednej tabletki wynosi 10,80 zł, zatem jest znacznie niższy niż wynika z danych sprzedażowych, zaktualizowanych o sprzedaż do kwietnia 2017 roku (nadal średnia cena za dawkę wynosi 11,82 zł). W poniższej tabeli podsumowano nowe dane dotyczące kosztu rybawiryny.

Tabela 64.
Cena rybawiryny – dane za 2016 rok

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za tabl. (200 mg)
Na podstawie DGL sprzedaż maj 2016 - kwiecień 2017							
Rybawiryna	Rebetol	200 mg	140 tabl.	-	-	1 654,09 zł	11,81 zł
	Copegus	400 mg	56 tabl.	-	-	1 323,84 zł	11,82 zł
	Copegus	200 mg	168 tabl.	-	-	1 985,78 zł	11,82 zł
Średnia cena za tabletkę ważoną liczbą sprzedanych dawek							11,82 zł
Ba podstawie wykazu leków refundowanych - obwieszczenie na dzień 1 lipca 2017							
Rybawiryna	Rebetol	200 mg	140 tabl.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,83 zł
	Copegus	200 mg	168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,80 zł
Średnia cena za dawkę							11,31 zł

Z powyższych danych wynika, że cena za dawkę (200 mg) rybawiryny na podstawie WLR jest niższa od ceny na podstawie danych sprzedażowych. Wynika to z faktu, że dane sprzedażowe (dostępne do kwietnia 2017 roku) nie uwzględniają obniżki ceny opakowania rybawiryny Copegus 200 mg. ■

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszt tygodniowy dla terapii pojedynczymi lekami. Koszt RBV został obliczony przy uwzględnieniu danych o masie ciała pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce (rozdz. 3.1.4).

Tabela 65.
Koszt tygodniowych terapii poszczególnymi lekami – wartości uwzględnione w analizie

Substancja	Dawkowanie	Koszt tygodniowy		Uwagi
		█	█	
VEL/SOF	1 tabl. / doba	█	18 852,75 zł	-
SOF/LDV	1 tabl. / doba	█	18 427,50 zł	-
OBV/PTV/r	2 tabl. / doba	█	14 103,91 zł	-
DAS	2 tabl. / doba	█	1 226,43 zł	-
RBV	1097 mg / doba ^a		434,47 zł	w skojarzeniu z VEL/SOF, SOF/LDV
	-		0,00 zł	w skojarzeniu z OBV/PTV/r

a) zalecana dawka wynosi 1000 lub 1200 mg dla osób z masą ciała < 75 lub ≥ 75 kg; b) zalecana dawka wynosi 1,5 µg / kg m.c. / tydz., średnia masa ciała jest równa 76,5 kg.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowany całkowity koszt leczenia przeciwwirusowego dla uwzględnionych w analizie schematów. Koszt całkowity wyznaczono przy założeniu pełnego cyklu leczenia, tj. bez przerywania terapii.

Tabela 66.
Całkowite koszty terapii dla poszczególnych schematów leczenia

Schemat	Długość terapii	Koszt całkowity	
		█	█
VEL/SOF	12 tygodni	█	226 233,00 zł
VEL/SOF + RBV	12 tygodni	█	231 446,66 zł
OBV/PTV/r + DAS	8 tygodni	█	122 642,68 zł
OBV/PTV/r + DAS	12 tygodni	█	183 964,02 zł
OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tygodni	█	183 964,02 zł
OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tygodnie	█	367 928,04 zł
SOF/LDV	8 tygodni	█	147 420,00 zł
SOF/LDV	12 tygodni	█	221 130,00 zł
SOF/LDV	24 tygodnie	█	442 260,00 zł
SOF/LDV + RBV	12 tygodni	█	226 553,34 zł

3.7.2. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (podstawie Zarządzenia 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r.) [172]. Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę dla terapii zawierających interferon pegylowany określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym*. Dla terapii bezinterferonowych koszt przyjęto na podstawie wyceny procedury *Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* (Tabela 67).

W analizie przyjęto, że sposób diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem VEL/SOF będzie taki sam jak w przypadku obecnie finansowanych terapii bezinterferonowych.

Tabela 67.
Koszt monitorowania terapii przewlekłego WZW C

Kod	Nazwa procedury	Punkty	Cena punktu [zł]	Koszt roczny ^a [zł]
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	3 731,52		3 731,52
5.08.08.0000079	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)	1 514,24	1,00	1 514,24

a) ryczałt roczny

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ [172] w przypadku, gdy u pacjenta zastosowano leczenie zgodnie z opisem programu krótsze niż rok np. 12 lub 24 tygodniowe świadczenie ryczałtu za diagnostykę może być wykazywane w całości. Biorąc to pod uwagę, dla każdego pacjenta w modelu naliczany jest pełny ryczałt za terapię. Nie zmienia tego sytuacja, w której następuje przerwanie leczenia. Przyjęcie takiego założenia potwierdzają badania kliniczne. W sytuacji przerwania leczenia np. z powodu wystąpienia działania niepożądanego choroby w dalszym ciągu byli monitorowani oraz dokonano oceny skuteczności ich leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68). W analizie nie wyróżniono kosztów badania kwalifikującego oraz dalszych badań w grupie pacjentów leczonych. Koszty te ujęto w uwzględnionej wycenie kosztów diagnostyki i monitorowania dla odpowiedniego tygodnia terapii.

Tabela 68.
Koszt monitorowania i diagnostyki – wartości uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszt monitorowania i diagnostyki w analizie ekonomicznej	1 514,24

3.7.3. Koszty leczenia działań niepożądanych

Działania niepożądane uwzględnione w modelu (rozdz. 3.5.2) obejmują: wysypkę, anemię, małopłytkowość, wymioty, depresję. W analizie uwzględniono działania niepożądane w stopniu ciężkim / poważnym.

Koszty związane z leczeniem trzech zdarzeń (nudności, biegunka, anemia) oszacowano na podstawie ich wyceny w odnalezionej w analizie ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir) opublikowanej na stronie AOTMiT [21]. Koszty uwzględnione w przytoczonym opracowaniu wyznaczono na podstawie danych uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w 2011 roku. Przytoczone dane kosztowe zostały przeskalowane na potrzeby niniejszej analizy na ceny z 2016 roku (nie ma danych pozwalających na poprawne przeliczenie na ceny z 2017 roku), uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2011 – 2016 opublikowanych przez GUS [173].

Tabela 69.
Koszty leczenia działań niepożądanych – na podstawie CUA Incivo

Działanie niepożądane	CUA Incivo		Zmiana cen ^a	Koszt aktualny	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
Nudności	986,27 zł	1 001,97 zł		1 049,49 zł	1 066,19 zł
Biegunka	2 222,77 zł	2 315,90 zł	1,064	2 365,24 zł	2 464,34 zł
Anemia	3 045,05 zł	3 078,21 zł		3 240,23 zł	3 275,51 zł

a) w okresie 2011-2016

W celu oszacowania kosztów leczenia dwóch działań niepożądanych, przyjęto następujące założenia:

- koszt leczenia wymiotów przyjęto na takim samym poziomie jak koszt leczenia nudności.
- koszt leczenia depresji przyjęto jako najniższy spośród kosztów leczenia pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizie. Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie kosztów tego zdarzenia w następstwie terapii przeciwwirusowej.

Biorąc pod uwagę częstość występowania obu działań niepożądanych, ewentualne niedoszacowanie / przeszacowanie kosztów na podstawie przyjętych założeń nie będzie mieć wpływu na wyniki analizy.

Tabela 70.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent	Założenie
Wymioty	1 049,49 zł	1 066,19 zł	taki sam jak dla nudności
Depresja	1 049,49 zł	1 066,19 zł	najniższy

3.7.4. Koszty stanów zdrowia

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

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

Danych kosztowych poszukiwano w ramach przeprowadzonego przeszukania pod kątem odnalezienia polskich źródeł danych (rozdz. A.1.3). Odnaleziono 3 prace, w których oszacowano koszty stanów zdrowia uwzględnione w modelu.

W badaniu Kaczor 2012 [22] zaprezentowano wyniki dotyczące rocznych kosztów leczenia i monitorowania chorych w poszczególnych stanach modelu, które uzyskano na podstawie badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C przeprowadzonego na grupie 7 polskich ekspertów klinicznych. Zgodnie z informacjami podanymi w jednej z publikacji koszty wyznaczono w cenach z roku 2011.

Publikacja Simon 2006 [174] przedstawia wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w prezentowanej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono leki nier refundowane). Zużycie zasobów ustalono w grupie 743 pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności przy Akademii Medycznej we Wrocławiu w latach 1999–2002. Badani pacjenci mieli średnio 44 lata, 32% spośród nich zakażonych było genotypem 2 lub 3 HCV. Łagodne przewlekłe WZW C zdiagnozowano u 15% pacjentów, podczas gdy umiarkowane u 78%, marskość wątroby występowała u 7% chorych. Koszty wyznaczono w cenach z roku 2003.

W pracy Orlewska 2003 [175] zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności porównującą PegIFN α 2a + RBV z IFN α 2b + RBV z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowania kosztów powikłań przewlekłego WZW C dokonano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów z 5 ośrodków specjalistycznych we Wrocławiu, Poznaniu, Bydgoszczy, Sosnowcu i Warszawie. Dodatkowo przeprowadzono retrospektywną analizę 140 chorych z dwóch ośrodków. Analiza uwzględnia bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty diagnostyki, leczenia farmakologicznego, konsultacji lekarskich i hospitalizacji. Koszty wyznaczono w cenach z 2003 roku,

Szczegółowe dane z poszczególnych publikacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Roczny koszt stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW C – dane z odnalezionych publikacji

Stan zdrowia	Kaczor 2012		Simon 2006 (NFZ + pacjent)	Orlewska 2003 (NFZ + pacjent)
	NFZ	NFZ + pacjent		
Łagodne WZW C	1 700 zł ^a	2 384 zł ^a	652 zł ^c	4 153 zł
Umiarkowane WZW C	2 245 zł ^b	3 097 zł ^b	893 zł ^c	
Marskość CC	3 229 zł	4 995 zł	12 198 zł	1 919 zł
SVR – łagodne WZW C	353 zł	422 zł	-	-
SVR – umiarkowane WZW C	459 zł	800 zł	-	-
SVR – CC	1 633 zł	2 018 zł	-	-
SVR – DC	10 773 zł	14 860 zł	27 115 zł	38 213 zł
SVR – marskość DC	-	-	-	-
HCC	37 498 zł	38 927 zł	15 556 zł	39 518 zł
Przeszczep	204 437 zł	204 437 zł	176 973 zł	200 800 zł
Po przeszczepie; 1. rok	28 350 zł	30 626 zł		
Po przeszczepie / kolejne lata	18 956 zł	19 973 zł	30 000 zł	33 600 zł

koszty z dokładnością do pełnych złotych

a) zwłóknienie w stopniu F0-F2; b) zwłóknienie w stopniu F3; c) brak szczegółowych danych o stopniu zwłóknienia wątroby

Praca Kaczor 2012 jest najnowszym spośród odnalezionych opracowań (biorąc pod uwagę zarówno czas publikacji jak i rok w którym wyznaczono ceny), ponadto jako jedyne uwzględnia koszty stanów zdrowia z odpowiedzią SVR oraz perspektywę NFZ. W związku z tym w analizie wykorzystano dane kosztowe wyznaczone w ramach tego opracowania.

Ze względu na fakt, iż raportowane ceny wyznaczono w roku 2011, dokonano ich aktualizacji na ceny z 2016 roku (nie ma danych pozwalających na poprawne przeliczenie na ceny z 2017 roku), uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2011 – 2016 opublikowanych przez GUS [173]. Ponadto ze względu na brak stosownych danych konieczne było oszacowanie kosztu dla stanu zdrowia dla pacjentów uzyskujących SVR ze stanu „niewyrównana marskość wątroby”. W tym celu przeanalizowano zależność między kosztami stanów zdrowia z / bez SVR dla których były dostępne dane. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 72.
Zmiana kosztu stanów zdrowia po uzyskaniu SVR – obliczenia na podstawie danych z Kaczor 2012

Stan zdrowia	NFZ	NFZ + pacjent
Łagodne WZW C	-79,3%	-82,3%
Umiarkowane WZW C	-79,6%	-74,2%
Marskość CC	-49,4%	-59,6%

Uzyskanie SVR prowadzi do znacznego spadku kosztu ponoszonego na leczenie pacjenta w danym stanie zdrowia w przypadku łagodnego / umiarkowanego WZW C oraz marskości wątroby.

Jednocześnie można zaobserwować, że w przypadku bardziej zaawansowanych stanów zdrowia spadek ten jest niższy. W związku z tym w dalszych obliczeniach przyjęto, że koszt stanu zdrowia „SVR - marskość DC” będzie niższy odpowiednio o 49,4% oraz 59,6% z perspektywy NFZ lub NFZ + pacjent względem stanu zdrowia „marskość DC” (najniższa różnica spośród wyznaczonych). Biorąc pod uwagę dane o efektywnościach (rozdz. 3.2.2) przyjęcie takiej metody obliczeń ma charakter konserwatywny.

W modelu nie dokonano rozróżnienia na pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym WZW C. Tacy pacjenci znajdują się w ogólnym stanie zdrowia „brak marskości wątroby”. W celu oszacowania kosztu tego stanu zdrowia wartości z publikacji Kaczor 2012 uśredniono odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach zwłóknienia (rozdz. 3.1.1, po odrzuceniu osób z marskością (F4) 63% osób bez CC ze zwłóknieniem F0-F2 oraz 37% ze zwłóknieniem F3). Należy pamiętać, że wariant obliczeń zastosowany w analizie wrażliwości (scenariusz 1), będzie skutkować zmianą kosztu dla tego stanu zdrowia.

W poniższej tabeli zestawiono koszty stanów zdrowia z publikacji Kaczor 2012 po dostosowaniu cen do możliwie najaktualniejszych oraz po uwzględnieniu wyników obliczeń opisanych powyżej.

Tabela 73.
Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej na podstawie Kaczor 2012

Stan zdrowia	NFZ	NFZ + pacjent
brak CC	1 878,47 zł	2 628,26 zł
CC	3 436,47 zł	5 315,24 zł
DC	11 463,32 zł	15 812,03 zł
SVR – brak CC	388,73 zł	497,49 zł
SVR – CC	1 737,48 zł	2 146,92 zł
SVR – DC	5 795,86 zł	6 386,77 zł
HCC	39 901,41 zł	41 421,97 zł
Przeszczep	217 540,72 zł	217 540,72 zł
Po przeszczepie, 1 rok	30 167,61 zł	32 589,42 zł
Po przeszczepie, kolejne lata	20 171,45 zł	21 252,97 zł

W obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz 14) wykorzystano dane z badań Simon 2006 oraz Orlewska 2003, w celu wygenerowania wyników analizy przy założeniu kosztów stanów zdrowia na podstawie alternatywnych źródeł danych. Należy pamiętać, że scenariusz ten dotyczy wyłącznie perspektywy łącznej NFZ i pacjent.

Dane w obu pracach nie raportują kosztów dla stanów zdrowia w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR. Zostały one obliczone z wykorzystaniem danych z badania Kaczor 2012 (Tabela 72). W przypadku kosztu stanu SVR – DC zastosowano taką samą metodykę jak opisana poprzednio. W badaniu Simon 2006 brak jest informacji o poziomie zwłóknienia u chorych z łagodnym /

umiarkowanym WZW C. Na potrzeby obliczeń przyjęto, iż jest on taki sam jak w pracy Kaczor 2012. Dla obu źródeł danych dokonano aktualizacji kosztów na ceny z 2016 roku. Podsumowanie obliczeń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ + pacjent)

Stan zdrowia	Koszt na podstawie Simon 2006	Koszt na podstawie Orlewska 2003
brak CC	899,83 zł	5 488,55 zł
CC	16 120,45 zł	2 536,12 zł
DC	35 834,82 zł	50 501,79 zł
SVR – brak CC	170,83 zł	1 025,29 zł
SVR – CC	6 511,34 zł	1 024,39 zł
SVR – DC	14 474,34 zł	20 398,60 zł
HCC	20 559,05 zł	52 226,46 zł
Przeszczep		
Po przeszczepie, 1 rok	233 885,17 zł	265 374,62 zł
Po przeszczepie, kolejne lata	39 647,60 zł	44 405,31 zł

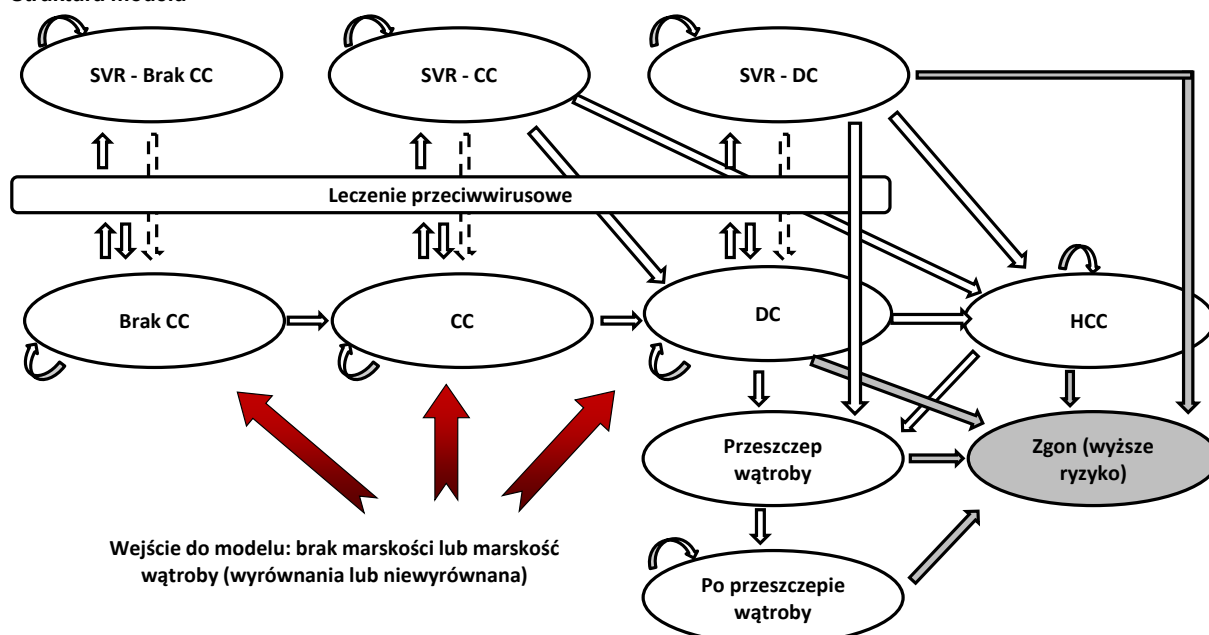
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Struktura modelu

Dostarczony przez Zamawiającego model jest kohortowym modelem Markowa i był wykorzystywany m.in. w ramach oceny opłacalności schematu VEL/SOF w Wielkiej Brytanii przez agencję NICE. Struktura modelu została zaprojektowana w oparciu o założenia najczęściej wykorzystywanego modelu WZW C opisanego po raz pierwszy w pracy Bennett 1997 [176]. Uwzględniona struktura modelu pozwala nie tylko na modelowanie naturalnego przebiegu choroby ale także na możliwie najlepsze uwzględnienie dostępnych danych klinicznych, do których włączani są pacjenci bez marskości wątroby, z marskością wątroby wyrównaną (CC) bądź niewyrównaną (DC). Konstrukcja modelu pozwala na przeprowadzenie obliczeń dla każdej z tych podgrup bądź dla całej kohorty jednocześnie.

Na poniższym rysunku znajduje się ilustracja graficzna dostosowywanego modelu.

Rysunek 1.
Struktura modelu



CC – marskość wątroby; DC – niewyrównana marskość wątroby; HCC – rak wątrobowokomórkowy; SVR – trwała odpowiedź wirusologiczna

Zgon może wystąpić u pacjentów w każdym stanie; wzrost śmiertelności związany z występowaniem DC, LT i HCC wyróżniono szarym kolorem. Przerwanymi strzałkami oznaczono przejścia oznaczające reinfekcję wirusa

Oryginalny model składa się z 10 stanów zdrowia. Pacjenci wchodzą do modelu i rozpoczynają leczenie w jednym z 3 stanów zdrowia: „brak marskości wątroby”, „marskość wątroby” lub „niewyrównana marskość wątroby”. Zgodnie z danymi z badań klinicznych pacjenci przechodzą do stanów zdrowia SVR (w niniejszej analizie określone na podstawie punktu końcowego: trwała

odpowieź wirusologiczna po 12 tyg. od zakończenia leczenia), gdzie następnie przypisane są im odpowiednie koszty oraz użyteczności stanów zdrowia.

Dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź SVR ze stanu „*brak marskość*” przyjęto, że nie będzie następować dalsza progresja choroby. Oznacza to, że jeśli nie dojdzie do reinfekcji lub nie nastąpi zgon z naturalnych przyczyn, pacjenci pozostaną w tym stanie do końca horyzontu czasowego analizy. Pacjenci „*bez marskości*”, którzy nie uzyskają odpowiedzi SVR mogą przejść do stanu „*marskość wątroby*” zgodnie z wyznaczonym prawdopodobieństwem. Istnieją pewne dowody naukowe na to, że leczenie przeciwwirusowe może opóźnić progresję choroby nawet w przypadku braku SVR [142], jednakże dla uproszczenia modelowania nie zostało to uwzględnione przez autorów oryginalnego modelu. Pacjenci, którzy znajdują się w stanie „*marskość wątroby*” mogą przejść do stanów „*niewyrównania marskość wątroby*” lub „*rak wątrobowokomórkowy*”, nawet w sytuacji uzyskania odpowiedzi SVR. Z kolei pacjenci będący w stanie „*niewyrównania marskość wątroby*”, również bez względu na uzyskaną odpowiedź SVR, mogą przejść do stanów „*rak wątrobowokomórkowy*”, „*przeszczep wątroby*” lub „*zgon (wyższe ryzyko)*”.

W przypadku wykonania u pacjenta przeszczepu wątroby, jeżeli nie nastąpi zgon pacjenta po transplantacji, przechodzi on do stanu „*po przeszczepie wątroby*”. U chorego w tym stanie zdrowia do końca horyzontu czasowego istnieje wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z osobami z populacji ogólnej.

W procesie modelowania dla każdego pacjenta, bez względu na stan zdrowia w jakim się znajduje, przypisane jest ryzyko zgonu odpowiadające populacji ogólnej (co dla uproszczenia nie jest pokazane na rysunku obrazującym strukturę modelu). Dodatkowo uwzględniono wyższe ryzyko zgonu dla pacjentów będących w bardziej zaawansowanych stanach zdrowia (DC, HCC, przeszczep, po przeszczepie). Na diagramie zostało to oznaczone strzałkami w szarym kolorze.

W oryginalnym modelu prawdopodobieństwo nawrotu wirusa oraz możliwość przejścia do stanu „*przeszczep wątroby*” ze stanu „*rak wątrobowokomórkowy*” nie zostały uwzględnione w wariancie podstawowym analizy. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich odnaleziono dane wskazujące, że u części pacjentów takie zdarzenia mają miejsce. W związku z tym na podstawie odnalezionych źródeł danych określono a następnie zaimplementowano do pliku obliczeniowego odpowiednie wartości.

Na początku w modelu dla każdej z interwencji (możliwe jest wygenerowanie wyników dla dwóch różnych schematów leczenia) przypisana jest kohorta w liczbie 10 000 pacjentów. Dla obu kohort naliczane są odpowiednie koszty oraz efekty zdrowotne.

Długość cyklu w modelu wynosi 2 tygodnie przez pierwsze 72 tygodnie horyzontu czasowego, następnie następuje dodatkowy 24 tygodniowy cykl. Długość kolejnych cykli jest równa 1 rok. Uwzględnienie cykli o krótszej długości zostało podyktowane zróżnicowaniem schematów leczenia. Oryginalny model pozwala na wygenerowanie wyników dla większej liczby schematów niż było

konieczne w ramach polskiego raportu HTA. ich długość mieści się w zakresie od 6 do 48 tygodni. Dodatkowo uwzględniono czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie (12 lub 24 tygodnie od zakończenia leczenia przeciwwirusowego). W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Poniżej wymieniono najważniejsze założenia oryginalnego modelu, z uwzględnieniem poczynionych zmian dokonanych na potrzeby dostosowania analizy do warunków polskich:

- W przypadku stanu zdrowia „*brak marskości wątroby*” nie dokonano podziału na stany określane jako łagodne / umiarkowane zwłóknienie. Zostało to podyktowane tym, że w badaniach klinicznych nie wyróżnia się takich podgrup pacjentów.
- Ryzyko progresji choroby u pacjentów z umiarkowanym WZW C w przypadku uzyskania SVR jest niewielkie (w przypadku łagodnego WZW C uzyskanie SVR traktowane jest jako stan trwały, nie licząc sytuacji zgonu z przyczyn naturalnych bądź nawrotu wirusa). Z tego względu w analizach Shepherd 2007 [177] oraz Hartwell 2011 [178] założono, że pacjenci z umiarkowanym WZW C oraz SVR mają takie samo ryzyko progresji do stanu HCC jak osoby w populacji ogólnej. Według autorów oryginalnego modelu założenie to jest zgodne z wynikami badań klinicznych, w których stwierdzono brak progresji w tej grupie pacjentów. Uzasadnia to przyjęcie założenia o zerowym prawdopodobieństwie przejść ze stanu „*brak marskości*” do pozostałych stanów zdrowia.
- W oryginalnym modelu nie uwzględniono możliwości wystąpienia nawrotu wirusa. W innych raportach HTA (Shepherd 2007 [177], Hartwell 2011 [178]) testowano wpływ zmiany tego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich przyjęto zgodnie z dostępnymi danymi, że u części pacjentów będzie występować reinfekcja.
- Stan zdrowia „*niewyrównana marskość wątroby*” uwzględniony w opisywanym modelu zawiera w sobie takie stany jak: wodobrzusze, encefalopatie wątrobowe oraz zespół wątrobowo-nerkowy. Podobne uproszczenie przyjęto w pracach Shepherd 2007 [177] oraz Hartwell 2011 [178]. Stanowi to jednak modyfikację założenia z modelu Bennett 1997, gdzie stany te rozpatrywano osobno. Zaletą takiego uproszczenia jest to, że stan ten uwzględnia często więcej niż jedno powikłanie choroby. Częste występowanie kilku powikłań jednocześnie jest potwierdzone przez praktykę kliniczną. Uproszczenie to ułatwia także przypisanie kosztów oraz użyteczności dla tego stanu zdrowia. Ponadto zaleca się podejście do korzystania z danych obserwacyjnych uzyskanej w reprezentatywnej grupie pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, która będzie uwzględniać różne powikłania i komplikacje związane z tym stanem zdrowia. Podejście takie zastosowano w analizie Wright 2006 [142].
- W oryginalnym modelu przeszczep wątroby był możliwy wyłącznie ze stanu DC. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich uwzględniono możliwość przeszczepu wątroby ze stanów DC i HCC.
- W oryginalnym modelu uwzględniono zmianę użyteczności stanów zdrowia wynikającą ze stosowanego leczenia przeciwwirusowego. W ramach dostosowania analizy do warunków

polskich, ze względu na słabą jakość danych oraz ich niekonserwatywny charakter w analizie podstawowej zrezygnowano z uwzględnienia tego założenia, zaś jego wpływ na wyniki testowano w ramach analizy wrażliwości.

- Przyjęto założenie, że w trakcie trwania terapii przeciwwirusowej oraz w okresie oczekiwania na sprawdzenie odpowiedzi SVR nie następują zgony.

4.2. Zasada działania

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich do modelu dodano lub zmodyfikowano następujące opcje:

- wybór perspektywy: NFZ lub NFZ + pacjent.
- obliczenia ceny progowej,
- wybór komparatorów zgodnych z praktyką kliniczną w Polsce,
- możliwość ustawienia wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na ograniczenia dostosowywanego modelu w zakresie wyboru interwencji dodano pomocnicze parametry. Wybór komparatorów odbywa się w części 'Treatment strategies', nie ma jednak możliwości bezpośredniego wyboru wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie. Poniżej w tabelach zestawiono wartości parametrów, jakie należy wybrać dla poszczególnych interwencji.

Tabela 75.
Opcje określające wybór ocenianej interwencji

Schemat leczenia / opcja	Active treatment	VEL/SOF regimen
VEL/SOF	Sofosbuvir/velpatasvir (12 wks)	Without RBV
VEL/SOF + RBV	Sofosbuvir/velpatasvir (12 wks)	With RBV

Tabela 76.
Opcje określające wybór komparatora

Genotyp	Schemat leczenia / opcja	Wybierane opcje			
		Population of interest	Fibrosis status ^a	Comparator	OBV/PTV/r + DSV regimen duration
GT1	LS8	Genotype 1	NCC	Ledipasvir/sofosbuvir (8 wks)	-
	LS12	Genotype 1	NCC+CC	Ledipasvir/sofosbuvir (12 wks)	-
	LS24	Genotype 1	NCC+CC	Ledipasvir/sofosbuvir (24 wks)	-
	LSR12	Genotype 1	NCC+CC	Ledipasvir/sofosbuvir + RBV (12 wks)	-
GT1a	3DR12	Genotype 1a	NCC	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV (12 wks)	-
	3DR24	Genotype 1a	CC	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV (24 wks)	-

Genotyp	Schemat leczenia / opcja	Wybierane opcje			
		Population of interest	Fibrosis status ^a	Comparator	OBV/PTV/r + DSV regimen duration
GT1b	3D8	Genotype 1b	NCC	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (12 wks)	8 weeks
	3D12	Genotype 1b	NCC+CC	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (12 wks)	12 weeks
GT1 oraz DC	LSR12	Decompensated cirrhosis	-	Ledipasvir/sofosbuvir + RBV (12 wks)	-

a) NCC – Non-cirrhotic; CC – Compensated cirrhotic; NCC+CC – Non-cirrhotic and compensated cirrhotic

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 77).

Tabela 77.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz(e)	Charakterystyka
Cover	Strona tytułowa
Model overview	Arkusz przedstawiający ilustrację graficzną modelu
Scenario	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Patient characteristics	Arkusz z danymi określającymi charakterystykę pacjentów z populacji docelowej
Treatment efficacy	Arkusz z danymi określającymi efektywność wybranych przez Użytkownika interwencji
Treatment duration	Arkusz z danymi określającymi czas trwania terapii dla wybranych przez Użytkownika interwencji
Treatment safety	Arkusz z danymi określającymi prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich AE przez Użytkownika interwencji
Treatment costs	Zestawienie danych kosztowych (leki, działania niepożądane)
Monitoring costs	Zestawienie danych kosztowych (monitorowanie terapii)
Health state costs	Zestawienie danych kosztowych (stany zdrowia)
Indirect costs	Zestawienie danych kosztowych (koszty pośrednie); nieuwzględnione w warunkach polskich
Utilities	Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia oraz zmian użyteczności dla wybranych przez Użytkownika interwencji
TPs, Transition Matrices	Zestawienie danych dotyczących progresji choroby oraz śmiertelności; możliwość edycji danych ty ko na arkuszu 'TPs'
Discounting	Zestawienie wartości stóp dyskontowych
Results BC	Zestawienie wyn ków analizy deterministycznej.
PSA inputs	Zestawienie parametrów w obliczeniach analizy probabilistycznej

Arkusz(e)	Charakterystyka
PSA Output	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej
PSA CE Plane, PSA CEAC	Zestawienie graficzne wyników analizy probabilistycznej

Arkusz 'Scenario' umożliwia:

- ustawienie subpopulacji docelowej dla której zostaną wygenerowane wyniki analizy,
- wybór interwencji dla których zostaną przedstawione wyniki,
- ustawienia ogólne modelu (perspektywa [REDACTED]),
- wybór wartości / źródła danych dla parametrów uwzględnionych w analizach wrażliwości, ale tylko dla scenariuszy opisanych w dokumencie analizy.

Ponadto istnieje możliwość wprowadzenia dowolnej wartości przez Użytkownika dla większości parametrów analizy. W tym celu należy wprowadzić wartości na arkuszach z danymi.

5. WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

6. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

7. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 135). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 135.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Struktura zwłóknienia wątroby (F0: 21%, F1:36%, F2: 23%, F3: 11%, F4: 8%)	F0: 2%, F1:10%, F2: 14%, F3: 16%, F4: 58%	rozdz. 3.1.1, str. 34
2	Wiek pacjentów (bez CC / CC – 44,4; DC – 58,0)	bez CC / CC – 52,4	rozdz. 3.1.2, str. 35
3a		3,05%	
3b	Roczne prawdop. progresji brak CC → CC (2,66%)	2,32%	rozdz. 3.3.1, str. 44
3c		2,15%	
4a	Roczne prawdop. progresji CC → DC	8,00% / 2,72%	rozdz. 3.3.2, str. 48
4b	(5,92% / 1,25%)	2,60% / 0,30%	
5a	Roczne prawdop. progresji CC → HCC	4,80% / 2,00%	
5b	(3,67% / 1,28%)	2,01% / 0,48%	rozdz. 3.3.3, str. 51
6a	Roczne prawdop. progresji DC → HCC	6,81%	
6b	(2,15%)	1,31%	
7a	Roczne prawdop. przeszczepu (4,18% z DC / 0,93% z HCC)	4,60% / 1,03%	rozdz. 3.3.4, str. 53
7b		3,76% / 0,84%	
8a	Roczne prawdop. reinfekcji (0,19%)	1,00%	rozdz. 3.3.5, str. 55
8b		0,00%	
9	Roczne prawdop. zgonu z DC (10,81% bez SVR, 2,21% z SVR)	24,00% bez SVR, 4,90% z SVR	rozdz. 3.4.2, str. 58
10	Roczne prawdop. zgonu ze HCC (27,15%)	42,10%	rozdz. 3.4.3, str. 60
11	Roczne prawdop. zgonu ze stanu LT (18,00% - 1 rok; 4,57% - kolejne lata)	16,00% - 1 rok 6,94% – kolejne lata	rozdz. 3.4.4, str. 62
12a	Użyteczności stanów zdrowia (na podst. Wright 2006)	na podst. Chong 2003	rozdz. 3.6.1, str. 78
12b		na podst. Pol 2015	
13	Zmiana użyteczności związana z terapią (nieuwzględniona)	uwzględniona	rozdz. 3.6.2, str. 79

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
14a	Koszty stanów zdrowia (na podst. Kaczor 2012)	na podst. Simon 2006	rozd. 3.7.4, str. 91
14b		na podst. Orlewska 2003	
15a	Horyzont czasowy (dożywni)	do ukończenia 60 r.ż. przez pacjentów z populacji docelowej	rozd. 2.6, zgodnie z zaleceniami wytycznych HTA
15b		do ukończenia 50 r.ż. przez pacjentów z populacji docelowej	
16	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	rozd. 2.10, zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Scenariusz 3 dotyczy tylko chorych bez SVR,
 Scenariusze 4-5 podane dwie wartości dla osób bez SVR / z SVR,
 Scenariusz 14 dotyczy tylko perspektywy NFZ + pacjent.

Należy pamiętać, że w scenariuszu 2 zmiana wartości parametrów określających strukturę zwłóknienia wątroby w populacji docelowej w sposób pośredni wpływa na zmiany innych parametrów analizy.

Tabela 136.
Zestawienie wartości parametrów, które ulegają zmianie w przypadku zmiany struktury zwłóknienia wątroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Struktura zwłóknienia wątroby	zob. Tabela 135 powyżej	
Progresja brak CC → CC	2,66% / rok	5,13% / rok
Koszt stanu zdrowia „brak CC”	1 878 zł (NFZ) 2 628 zł (NFZ + pacjent)	2 025 zł (NFZ) 2 819 zł (NFZ + pacjent)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

	Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność		Kolejność	

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■											
■											
■											
■											

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■											
■											
■											

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

Opis

Opis	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe

■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											
■											

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Lp.	Nazwa leku	Cena					Leczenie		Wydatki			
		1	2	3	4	5	1	2	1	2	3	
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												

Lp.	Nazwa leku	Cena					Leczenie		Wydatki			
		1	2	3	4	5	1	2	1	2	3	
1												
2												
3												
4												

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

■												
■												
■												
■												
■												
■												
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■												
■												
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■												

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców. Na potrzeby dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych modyfikacji, których poprawność została sprawdzona.

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1.1, A.4) odnaleziono 2 analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii VEL/SOF u chorych z przewlekłym WZW C o genotypie 1 ([18, 179, 180]). W procesie walidacji konwergencji porównano wyniki niniejszej analizy z wynikami analizy ocenionej przez NICE oraz AWTTTC (Walia) (jest to ta sama analiza oceniona przez dwie instytucje). W drugiej z odnalezionych analiz komparatorem była terapia oparta wyłącznie na sofosbuwirze (w skojarzeniu z rybawiryną), który nie stanowi komparatora w warunkach polskich w analizowanej populacji pacjentów.

W odnalezionej analizie ekonomicznej zaprezentowano wyniki w podgrupach pacjentów ze względu na brak lub obecność wyrównanej marskości wątroby oraz w podgrupie ze względu na wcześniejsze leczenie (brak leczenia lub wcześniej leczeni). W niniejszej analizie nie wyróżniano takich podgrup pacjentów, za wyjątkiem sytuacji gdy komparator dla terapii VEL/SOF może być stosowany wyłącznie u chorych bez lub z CC. W celu zbadania w ramach walidacji konwergencji czy takie uproszczenie wpływa na wnioskowanie o opłacalności porównano wyniki niniejszej analizy z wynikami uzyskanymi w podgrupach chorych z/bez CC oraz wcześniej nieleczonych/leczonych zaprezentowanymi w odnalezionej analizie ekonomicznej. W procesie walidacji nie uwzględniono porównań ze schematami, które nie stanowią komparatorów w niniejszej analizie.

Tabela 173.
Dane raportowane w odnalezionych analizach

Populacja	Najlepsza interwencja*	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	QALY
Genotyp 1a				
wcześniej nieleczeni, bez CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	17,23
		LDV/SOF	8 tyg.	17,10
		OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tyg.	17,20

Populacja	Najlepsza interwencja*	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	QALY
wcześniej nieleczeni, CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	10,18
		LDV/SOF	12 tyg.	9,88
		OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tyg.	9,84
wcześniej leczeni, bez CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	16,24
		LDV/SOF	12 tyg.	16,17
		OBV/PTV/r + DAS + RBV	12 tyg.	16,18
wcześniej leczeni, CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	9,78
		LDV/SOF	12 tyg.	9,12
		OBV/PTV/r + DAS + RBV	24 tyg.	9,58
Genotyp 1b				
wcześniej nieleczeni, bez CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	17,32
		LDV/SOF	8 tyg.	17,10
		OBV/PTV/r + DAS	12 tyg.	17,29
wcześniej nieleczeni, CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	9,97
		LDV/SOF	12 tyg.	9,88
wcześniej leczeni, bez CC	VEL/SOF OBV/PTV/r + DAS	VEL/SOF	12 tyg.	16,32
		LDV/SOF	12 tyg.	16,17
		OBV/PTV/r + DAS	12 tyg.	16,32
wcześniej leczeni, CC	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	9,58
		LDV/SOF	12 tyg.	9,12
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby				
wcześniej nieleczeni	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	3,84
		SOF/LDV + RBV	12 tyg.	3,68
wcześniej leczeni	VEL/SOF	VEL/SOF	12 tyg.	3,71
		SOF/LDV + RBV	12 tyg.	3,56

* na podstawie wartości QALY

Wyniki niniejszej analizy (rozdz. 5) wskazują, że u chorych zakażonych genotypem 1 terapia VEL/SOF przyczynia się do uzyskania większej liczby QALY dla porównania z 6 spośród uwzględnionych schematów. Jedynie dla porównania z terapią LDV/SOF 24 tyg. (schemat ten nie był komparatorem w analizie ekonomicznej ocenionej przez NICE oraz AWTTTC) oraz OBV/PTV/r + DAS uzyskano gorsze wyniki w tym zakresie. Zestawione powyżej wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej również wskazują na przewagę terapii VEL/SOF względem komparatorów, za wyjątkiem porównania ze schematem OBV/PTV/r + DAS stosowanym przez 12 tyg.

Również w podgrupie pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby wyniki jakościowe odnalezionej analizy ekonomicznej ze względu na QALY są takie same w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych. Leczenie za pomocą terapii VEL/SOF + RBV prowadzi do

uzyskania wyższej liczby lat życia skorygowanych jakością niż zastosowanie technologii alternatywnej. Takie same wnioski wynikają z niniejszej analizy.

Przeprowadzona walidacja konwergencji wskazuje, że podejście zastosowane w niniejszej analizie, w ramach którego nie wyróżniano podgrup pacjentów ze względu na CC lub wcześniejsze leczenie nie prowadzi do faworyzowania ocenianej interwencji.

8.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono danych pozwalających na dokonanie walidacji zewnętrznej ze względu na efektywność terapii VEL/SOF ± RBV. Odnaleziono natomiast 2 publikacje pozwalające na ocenę efektywności rzeczywistej wybranych komparatorów w populacji polskich pacjentów z przewlekłym WZW C.

Badanie AMBER (publikacja Flisiak 2016 [33]) zostało w niniejszej analizie wykorzystane do określenia charakterystyki początkowej pacjentów (rozdz.3.1). Objęło ono 209 pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 4 leczonych w 16 ośrodkach hepatologicznych w Polsce (z czego 200 chorych z genotypem 1). W badaniu tym oceniano efektywność rzeczywistą i bezpieczeństwo schematu OMB/PTV/r ± DCV ± RBV. Szczegółowe dane zebrane w badaniu pozwoliły na dokonanie walidacji dla parametrów efektywności (SVR12), przerywania leczenia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z przedstawioną metodyką badania, leczenie pacjentów było prowadzone zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia WZW C aktualnymi na rok 2015 [181] oraz obowiązującymi w czasie trwania badania ChPL. Ewentualne rozbieżności co do zastosowanych schematów leczenia w rejestrze AMBER oraz w analizie ekonomicznej wynikają ze zmiany wytycznych postępowania oraz zapisów ChPL [5, 6, 182–184].

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie skuteczności terapii OMB/PTV/r ± DAS ± RBV uzyskane w badaniu AMBER wśród chorych z genotypem 1. Dla celów porównawczych przedstawiono także dane o efektywności wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 174.
Efektywność rzeczywista OMB/PTV/r ± DCV ± RBV na podstawie wyników rejestru AMBER

Populacja	Schemat leczenia (AMBER)	SVR12		Uwagi
		AMBER	analiza ekonomiczna	
GT1a	3DR12 (bez CC) lub 3DR24 (CC)	100%	96,0% (bez CC), 94,6% (CC)	-
GT1b	3D12 (bez CC) lub 3DR12 (CC)	98,9%	99,1%	w analizie ekonomicznej u chorych z GT1b bez RBV
Ogółem	-	99,0%	-	

Jak wynika z powyższego zestawienia skuteczność rzeczywista w Polsce dla terapii opartych na OMB/PTV/r + DCV ± RBV jest zbliżona z uzyskaną na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej oraz wykorzystanych w obliczeniach niniejszej analizy. W Polsce dominującym genotypem jest 1b. A zatem w tej podgrupie chorych efektywność rzeczywista jest nie wyższa niż wynika z analizy klinicznej. W badaniu AMBER podgrupa chorych z GT1a liczyła 13 chorych. A zatem pomimo tego iż efektywność rzeczywista wyniosła 100% i jest wyższa niż uwzględniona w analizie, należy mieć na uwadze niższą wiarygodność danych uzyskanych w rejestrze w tej podgrupach.

Spośród 209 osób które rozpoczęły leczenie dyskontynuacja terapii z powodu działań niepożądanych miała miejsce u 5 chorych (2,4%). Ponadto u jednej osoby nastąpiło przerwanie leczenia z innej przyczyny. Spośród poważnych zdarzeń niepożądanych u 2 chorych wystąpiła anemia, ponadto miało miejsce 6 innych SAE, które nie są uwzględnione w analizie ekonomicznej. Wszystkie SAE miały miejsce podczas terapii z dodaniem RBV. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa uzyskane w ramach rejestru AMBER są zbliżone z danymi uzyskanymi z badań klinicznych włączonych do opracowanego raportu.

Druga z odnalezionych publikacji (Flisiak 2016 [59]) prezentuje wyniki wieloośrodkowego badania HARVEST, które objęło 86 pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 1. Celem badania HARVEST była ocena rzeczywistej efektywności schematu LDV/SOF ± RBV, stosowanego przez 8 do 24 tyg. w zależności od podgrupy chorych. Na wcześniejszym etapie prac z tej publikacji wykorzystano dane o odsetku mężczyzn u chorych z przewlekłym WZW C w Polsce (rozdz. 3.1.3). Ponadto w badaniu tym autorzy raportują, że 41% chorych w momencie leczenia miało marskość wątroby (CC). Brak jest szczegółowych danych o rozkładzie chorych do pozostałych stopni zwłóknienia (F0 do F3) stąd nie zostało ono wykorzystane w oszacowaniu tego parametru charakterystyki populacji docelowej. Potwierdza jednak zasadność przyjęcia wyższego odsetka osób z CC w analizie.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w ramach badania HARVEST zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 175).

Tabela 175.
Efektywność rzeczywista LDV/SOF ± RBV na podstawie wyników rejestru HARVEST

Populacja	Schemat leczenia (HARVEST)	SVR12		Uwagi
		HARVEST	analiza ekonomiczna	
GT1	LS8	100%	94,0%	-
	LDV/SOF ± RBV	94,1%	94,0%–98,2%	najniższy oraz najwyższy SVR w analizie ekonomicznej dla schematów LS8, LS12, LS24 oraz LSR12

Wyniki w zakresie efektywności rzeczywistej uzyskanej w badaniu HARVEST wskazują na 100% skuteczność 8 tygodniowej terapii. Należy zaznaczyć, że schematem tym było leczonych tylko 9

chorych. Ogólna rzeczywista skuteczność schematu LDV/SOF ± RBV jest zbliżona jak przyjęta w analizie ekonomicznej.

9. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 1]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 5]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 9]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 11]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 1]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 5]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

10. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. OGRANICZENIA

- Dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji, mierzonej za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź SVR12, określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności w trakcie analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównano skuteczność dla wszystkich z uwzględnionych interwencji. W związku z tym wyniki w zakresie SVR dla porównywanych terapii ustalono w niniejszej analizie na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej, w których je oceniono. Zrezygnowano tym samym z przeprowadzenia porównania opartego na pomiarze względnej efektywności terapii. Należy jednak nadmienić, że odsetki pacjentów uzyskujących SVR uwzględnione w niniejszej analizie dla ocenianych interwencji zostały wyznaczone w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających odpowiednie kryteria włączenia ustalone w analizie efektywności klinicznej (*best available evidence*).
- Efektywność ocenianych interwencji oceniono na podstawie punktu końcowego SVR po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego (dotyczy schematów obecnie refundowanych) ostatnia ocena skuteczności powinna mieć miejsce w 24 tygodniu. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, można utożsamiać te punkty końcowe.
- Zgodnie z polskimi badaniami wprowadzenie do programu lekowego terapii bezinterferonowych w znacznym stopniu wpłynęło na charakterystykę pacjentów z przewlekłym WZW C, którzy rozpoczynają leczenie (wzrost odsetka osób z CC, wyższy wiek). W dłuższej perspektywie możliwe jest zatem, że charakterystyka przeciętnego pacjenta ulegnie zmianie. W niniejszej analizie uznano za zasadne uwzględnienie tych zmian i charakterystykę pacjentów tam gdzie było to możliwe, przyjęto na podstawie badania Pierucka 2016 [32] dotyczącego chorych z noworozpoznany zakażeniem.
- Prawdopodobieństwa progresji choroby oraz zgonu w związku z powikłaniami przewlekłego WZW C określono na podstawie przeglądu literatury. Dostępne publikacje opisywały jednak w większości pacjentów z krajów innych niż Polska. Zróżnicowanie w dostępie do terapii i standardach opieki nad pacjentami może wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Brak specyficznych danych dotyczących rozwoju powikłań wątrobowych dla Polski stanowi zatem ograniczenie opracowanej analizy.
- Dane dotyczące częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie są ograniczone. Jednocześnie koszt ich leczenia jest niewielki, a zatem ewentualne jego przeszacowanie lub niedoszacowanie będzie mieć znikomy wpływ zarówno na wyniki ilościowe jak i jakościowe.

- Nie odnaleziono polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Z tego względu wykorzystano wartości z badań zagranicznych.
- [REDACTED]
- Koszty związane z przebywaniem pacjenta w danym stanie zdrowia określono na podstawie analizy kosztowej Kaczor 2012 [22]. Uwzględnione wartości przeliczono za pomocą wskaźnika wzrostu cen związanych ze zdrowiem na rok 2016. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Dodatkowo koszt stanu zdrowia dla pacjentów z SVR uzyskanym ze stanu DC oszacowano arbitralnie.

12. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii VEL/SOF (preparat Epclusa) w terapii przewlekłego WZW C w porównaniu z aktualnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi u dorosłych pacjentów z genotypem 1 wirusa.

W niniejszej analizie w celu przeprowadzenia obliczeń wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Jego struktura pod względem stanów zdrowia jak i sposobu modelowania progresji choroby w długim okresie jest zbliżona do struktury wykorzystanej w innych analizach ekonomicznych ocenionych dotychczas przez AOTMiT [66–72]. Najważniejszą różnicą jest, iż w dostosowywanym modelu dla pacjentów bez marskości wątroby przypisany jest tylko jeden stan zdrowia, tj. „brak CC”. W innych modelach wyróżniano więcej stanów zdrowia, określanych przez poszczególne stopnie zwłóknienia od F0 do F3. Można zatem stwierdzić, że struktura dostosowanego modelu nie różni się od modeli wykorzystywanych w innych analizach. Dodatkowo skumulowanie stanów zdrowia od F0 do F3 nie stanowi ograniczenia, bowiem przy określaniu charakterystyki początkowej populacji wyznaczono rozkład pacjentów do tych stanów. W kolejnych krokach pozwoliło to na uśrednienie wartości odpowiednich parametrów.

Jak wynika z dostępnych danych w polskich badaniach epidemiologicznych, częstość występowania poszczególnych genotypów jest różna. Zgodnie z wynikami ogólnopolskiego badania Panasiuk 2013 [185], w latach 2011-2012 genotyp 1 występował u około 85% wszystkich chorych z przewlekłym WZW C w Polsce. Potwierdzają to dane z nowszego badania Flisiak 2016 [26]. Oznacza to, że decyzja o finansowaniu VEL/SOF w populacji docelowej niniejszej analizy może mieć bezpośredni wpływ dla większości chorych w Polsce. Nie udało się precyzyjnie określić (w tym w ramach analizy BIA [34]) jaką część z populacji docelowej stanowią pacjenci z niewyróbną marskością wątroby. Warto jednak mieć na uwadze wyniki analizy uzyskane w tej grupie chorych, wskazujące na opłacalność VEL/SOF względem komparatora.

Jednym z kluczowych parametrów mającym wpływ na wyniki analizy jest skuteczność ocenianych schematów leczenia. Jak wynika z przeprowadzonej analizy klinicznej, dla większości z przeprowadzonych porównań oceniane interwencje charakteryzowały się wysoką skutecznością (94-

99% chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną). Należy tutaj zwrócić uwagę na wnioski z badań oceniających naturalną progresję choroby oraz trwałość uzyskanej odpowiedzi (ryzyko nawrotu w populacji ogólnej niespełna 0,2% rocznie). Wobec niewielkiej progresji choroby dla pacjentów, którzy uzyskają odpowiedź SVR oraz bardzo wysokiej skuteczności obecnie stosowanych leków, parametry progresji choroby wydają się nie mieć już tak istotnego znaczenia na wyniki analizy jak do niedawna, kiedy to dostępne opcje leczenia charakteryzowały się niższą skutecznością niż obecnie. Pomimo tego, wartości tych parametrów oszacowano na podstawie danych z przeszukania, nie zostało określone jako systematyczne jedynie ze względu na brak przedstawienia procesu selekcji badań. W dłuższej perspektywie, o ile ukażą się odpowiednie badania kliniczne, warte rozważenia będzie przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów.

W trakcie prac nad analizą w ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono inne analizy ekonomiczne dla ocenianej interwencji. W analizie ocenionej przez NICE oraz AWTTTC wyniki przedstawiono nie tylko w obrębie poszczególnych genotypów, ale również podgrup pacjentów definiowanych przez brak lub obecność wyrównanej marskości wątroby czy też wcześniejsze leczenie antywirusowe [18, 179]. W niniejszej analizie zrezygnowano z przedstawiania wyników dla subpopulacji pacjentów w obrębie danego genotypu. Jak wskazała przeprowadzona walidacja konwergencji, takie postępowanie nie wpłynęło negatywnie na możliwość wnioskowania o opłacalności. Co więcej, pozwala ono na istotne zmniejszenie ilości generowanych wyników zapewniając ich lepszą czytelność oraz ułatwiając ich interpretację.

Można zaobserwować kilka różnic pomiędzy danymi o progresji choroby przyjętymi w niniejszej analizie a analizą ekonomiczną dla VEL/SOF ocenioną przez NICE i AWTTTC [18, 179]. Zwraca uwagę m.in. różna metodyka w zakresie modelowania progresji choroby. Nie wydaje się, aby stanowiło to istotne ograniczenie. W ramach tejże analizy przeprowadzono szereg analiz wrażliwości dla określenia tempa progresji choroby oraz prawdopodobieństw zgonu, zaś uzyskane wyniki były stabilne względem scenariusza podstawowego.

13. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting 2017.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Epclusa w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypie 1. HTA Consulting 2017.
3. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71). Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/06/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
4. 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 spożywczo 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).
5. Viekirax - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.3.2017).
6. Exviera - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003837/human_med_001833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.3.2017).
7. Sovaldi - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.3.2017).
8. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. (2014) Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 383(9916):515–523.
9. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, i in. (2015) Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15(6):645–653.
10. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM, Symonds WT, McHutchison JG, Pang PS. (2014) Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 146(3):736–743.e1.
11. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1889–1898.
12. Morisco F, Granata R, Stroffolini T, Guarino M, Donnarumma L, Gaeta L, Loperto I, Gentile I, Auriemma F, Caporaso N. (2013) Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 19(18):2793–2798.
13. Goodman ZD, Stoddard AM, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Brunt EM, Kleiner DE, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Dienstag JL, Morishima C. (2009) Fibrosis progression in chronic hepatitis C: morphometric image analysis in the HALT-C trial. *Hepatology* 50(6):1738–1749.
14. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS. (2010) Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 52(3):833–844.
15. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8(3):280–8, 288.
16. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. (2015) Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 15:19.

17. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.
18. NICE TA430 Sofosbuvir - velpatasvir for treating chronic hepatitis C [ID921] - committee-papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta430/documents/committee-papers> (21.4.2017).
19. Abbvie - produkty. Dostęp: <http://www.abbvie.pl/products/home.html?trackingSelection=No> (21.4.2017).
20. Dostawa leków do programu lekowego- Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową. Znak postępowania ZOZ/DO/OM/ZP/25/17. Dostęp: <http://www.zoz.busko.com.pl/bip/przetarg.php?id=706> (5.8.2017).
21. Analiza ekonomiczna do zlecenia 089/2012. leczenie Incivo (telaprevir) w leczeniu przewlekłego WZW typu C. Dostęp: <http://aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012-2014/108-zlecenia-2012/zlc-089-2012/453-089-2012-aw>.
22. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
24. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. 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-pozomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (13.12.2016).
25. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
26. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clinical and Experimental HEPATOLOGY* 2(4):144–148.
27. Koziulewicz 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.
28. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, et al. (2005) Pegylovany interferon alfa-2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport końcowy z badań). *Przegląd Epidemiologiczny* (59):651–660.
29. 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. .
30. Kołakowska-Rządka A, Berak H, Wasilewski M, Horban A. (2008) Relevance between fibrosis and response to treatment with peginterferon alfa2a vs alfa2b with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 3 patients. Randomized open label study. *Hepatology* 48(4 (suppl)):878A.
31. Mozer-Lisewska I, Zwolińska K, Kowala-Piaskowska AE, Bura M, Rozpłochowski B, Pauli A, Żeromski J, Piasecki E, Kuśnierczyk 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.
32. 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.
33. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomasiewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, i in. (2016) Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*
34. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Eplclusa® w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C o genotypie 1. HTA Consulting 2017.
35. Adamek A, Adamek J, Juszczak J, Bereszyńska I. (2007) Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny* (61):765–770.
36. Berak H, Kołakowska 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.
37. 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 pegylovany alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. *Zakażenia wirusowe* (2/2006):

38. Berkan-Kawińska A, Piekarska A, Koślińska-Berkan E, Deroń Z, Jabłkowski M, Wójcik K. (2016) Epidemiology of hepatitis C virus infections in Łódzkie voivodeship. *Przegl Epidemiol* 70(4):539–548.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Janczewska E, Flisiak R, Zarebska-Michaluk D, Koziulewicz D, Berak H, Dobracka B, Librant-Suska M, Lojewski W, Jurczyk K, Musialik J, Postawa-Kłosińska B, Wroblewski J, Augustyniak K, Dudziak M, Olszok I, i in. (2015) Effect of Peginterferon or Ribavirin Dosing on Efficacy of Therapy With Telaprevir in Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Liver Fibrosis: A Multicenter Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94(38):e1411.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, Dydą 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.
51. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai C-L, Chan HLY, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2599–2607.
52. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine* 373(27):2608–2617.
53. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, i in. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 373(27):2618–2628.
54. Mangia A. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks Compared to Sofosbuvir with Ribavirin for 24 Weeks in Genotype 3 HCV-Infected Patients: The Randomized Controlled Phase 3 ASTRAL-3 Study. *AASLD*; .
55. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etzkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, i in. (2015) Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):818–826.
56. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, Mogalian E, McHutchison JG, Rabinovitz M, Towner WJ, Gane EJ, i in. (2015) Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 163(11):809–817.
57. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, Shafran SD, Workowski KA, Pearlman B, Hyland RH, Stamm LM, Svarovskaia E, Dvory-Sobol H, Zhu Y, i in. (2017) Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir In Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*.

58. Domagalski K, Pawłowska 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):
59. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, Janczewska E, Berak H, Tomasiewicz K, Rozpłochowski B, Kozielowicz D, Gietka A, Sikorska K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Nowak K, Zarębska-Michaluk D, Musialik J, Simon K, i in. (2016) Efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ±Ribavirin in the real-world HARVEST study. *Clinical and Experimental Hepatology* 2(2):80.
60. 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.
61. 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.*
62. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, Braun D, Seifert B, Moncsek A, Fehr J, Semela D, Magenta L, Müllhaupt B, Terzioli Beretta-Piccoli B, Mertens JC. (2017) Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int.* 37(3):369–376.
63. 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.
64. 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.
65. Erman A. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C. A systematic review and meta-analysis update. *37th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making*; .
66. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Harvoni (sofosbuvir, ledipasvir) w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4036-065-2015-zlc> (12.5.2017).
67. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/814-zlecenia-2014/zlc-279-2014/3715-279-2014-zlc> (12.5.2017).
68. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Olysio (symeprevir) kod EAN 5909991142360 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4058-076-2015-zlc> (12.5.2017).
69. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprevir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=303> (12.5.2017).
70. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Viekirax (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir) kod EAN 8054083006888 oraz leku Exviera (dazabuwir) kod EAN: 8054083006499 w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/AW/035_036_AW_OT_4351_8_Viekirax_Exviera_CUA_2015.04.29.pdf.
71. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Zepatier (grazoprewir + elbaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4877-026-2017-zlc> (12.5.2017).
72. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Daklinza (daklataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym. opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4040-067-2015-zlc> (12.5.2017).
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, Papiamonis 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.
78. 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.
79. Petta S, Di Marco V, Bruno S, Enea M, Calvaruso V, Boccaccio V, Rossi S, Craxi A, Cammà C. (2016) Impact of virus eradication in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis: competing risks and multistate model. *Liver Int.* 36(12):1765–1773.
80. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Fontaine H, Larrey D, De Lédinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki J-P, i in. (2017) Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 152(1):142–156.e2.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia L, Bombardieri G, Andriulli A. (2007) Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J. Hepatol.* 46(2):206–212.
87. 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*.
88. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y-F, Sood GK. (2010) Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(2):192–199.
89. 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.
90. McDonald SA, Innes HA, Aspinall E, Hayes PC, Alavi M, Valerio H, Goldberg DJ, Hutchinson SJ. (2017) Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the pre-direct-acting antiviral era. *J. Viral Hepat.* 24(4):295–303.
91. POLTRANSPLANT. Dostęp: <http://www.poltransplant.pl/> (27.4.2017).
92. Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, Kostrzevska K, Razavi HA, Gower EE. (2015) Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27(1):70–76.
93. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. (2016) Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 62(6):683–694.
94. 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).

95. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxí A, Colombo M, Maisonneuve P. (2016) Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.* 64(6):1217–1223.
96. McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Robertson C, Mills PR, Dillon JF, Goldberg DJ. (2008) A record-linkage study of the development of hepatocellular carcinoma in persons with hepatitis C infection in Scotland. *Br J Cancer* 99(5):805–810.
97. Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WTH, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving WL, HCV Research UK. (2016) Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 65(4):741–747.
98. 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.
99. 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.
100. Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo T, Lee Y-H, Frigo AC, Giacomini A, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, i in. (2016) Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med.* 13(4):e1002006.
101. 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:
102. Moore MS, Ivanina E, Bornschlegel K, Qiao B, Schymura MJ, Laraque F. (2016) Hepatocellular Carcinoma and Viral Hepatitis in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 63(12):1577–1583.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. European Liver Transplant Registry - ELTR. Dostęp: <http://www.eltr.org/> (6.7.2016).
107. Poltransplant. Biuletyn informacyjny nr 1(24), maj 2016. Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf (27.4.2017).
108. Asselah T. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in HCV-Infected Patients Previously Treated With Placebo. Results of the Deferred Treatment Study. *EASL*; 17 kwiecień 2016.
109. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(20):1879–1888.
110. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, i in. (2014) Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 370(16):1483–1493.
111. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, Marks K, Luetkemeyer A, Baden RP, Sax PE, Gane E, Santana-Bagur J, Stamm LM, Yang JC, German P, i in. (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N. Engl. J. Med.* 373(8):705–713.
112. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, Bon D, Silk R, Gross C, Price A, Sajadi M, Sidharthan S, Sims Z, Herrmann E, Hogan J, i in. (2015) Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA* 313(12):1232–1239.
113. Kohli A, Osinusi A, Sims Z, Nelson A, Meissner EG, Barrett LL, Bon D, Marti MM, Silk R, Kotb C, Gross C, Jolley TA, Sidharthan S, Petersen T, Townsend K, i in. (2015) Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: a proof-of-concept phase 2A cohort study. *The Lancet* 385(9973):1107–1113.
114. Chuang W-L, Chien R-N, Peng C-Y, Chang T-T, Lo G-H, Sheen I-S, Wang H-Y, Chen J-J, Yang JC, Knox SJ, Gao B, Garrison KL, Mo H, Pang PS, Hsu Y-C, i in. (2016) Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 31(7):1323–1329.
115. Lim Y-S, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee Y-J, Jeong S-H, Kim J-H, Yoon SK, Yim HJ, Tak WY, Han S-Y, Yang JC, Mo H, Garrison KL, Gao B, i in. (2016) A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose

- combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 10(6):947–955.
116. Bourlière M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratziu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, i in. (2015) Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 15(4):397–404.
 117. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Fried MW, Terrault NA, O’Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, i in. (2015) Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 149(3):649–659.
 118. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, i in. (2016) Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 16(6):685–697.
 119. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, Fornis X, Pilot-Matias T, Lu W, Cohen DE, Feld JJ. (2017) Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*.
 120. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J. Hepatol.* 64(1):19–28.
 121. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 147(2):359–365.e1.
 122. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1983–1992.
 123. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, Elkhashab M, Bernstein DE, Younes Z, Reindollar RW, Larsen L, Fu B, Howieson K, Polepally AR, Pangerl A, i in. (2016) Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J. Hepatol.* 64(2):301–307.
 124. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1594–1603.
 125. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, i in. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1604–1614.
 126. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1973–1982.
 127. 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.
 128. Chong C. (2003) Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology* 98(3):630–638.
 129. 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.
 130. 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.
 131. 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*.
 132. Longworth L, Stirling B. (2003) An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics* (12):1061–1067.
 133. 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.

134. 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*.
135. Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. (2012) Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. *Qual Life Res* 22(7):1707–1716.
136. Schwarzingner 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.
137. 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.
138. 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*.
139. 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.
140. Vargas CL, Espinoza MA, Giglio A, Soza A. (2015) Cost Effectiveness of Daclatasvir/Asunaprevir Versus Peginterferon/Ribavirin and Protease Inhibitors for the Treatment of Hepatitis c Genotype 1b Naïve Patients in Chile. *PLoS ONE* 10(11):e0141660.
141. Wells CD, Murrill WB, Arguedas MR. (2004) Comparison of Health-Related Quality of Life Preferences Between Physicians and Cirrhotic Patients: Implications for Cost–Utility Analyses in Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 49(3):453–458.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, Marcellin P. (2015) Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J. Hepatol.* 63(2):337–345.
146. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. (2016) An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens. *Am. J. Gastroenterol.* 111(6):808–816.
147. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, Mangia A, Charlton M, O’Leary JG, Curry MP, Nader F, Henry L, Hunt S. (2017) Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15(3):421–430.e6.
148. Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. (2000) Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health* 21:587–611.
149. 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.
150. Guide to the methods of technology appraisal. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> (23.8.2016).
151. Weyler E-J, Gandjour A. (2011) Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Serv Res*.
152. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMI 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (31.3.2017).
153. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Greiner W, Ravens-Sieberer U, Graf von der Schulenburg J-M, Wong JB, Rossol S. (2005) Using competence network collaboration and decisionanalytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon α -2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *European Journal of Health Economics* (6):112–123.
154. 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.
155. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. (2003) Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 98(3):630–638.
156. Younossi Z, Stepanova M, Omata M, Mizokami M, Walters M, Hunt S. (2017) Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):25.

157. EO-LA-2722-XIII-17 - Dostawa produktów farmaceutycznych do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie. Dostęp: <http://www.spsk1.lublin.pl/index.php/powyzej-kwot-art-11-ust-8/779-eo-la-2722-xiii-17-dostawa-produktow-leczniczych> (12.5.2017).
158. PN.D.AS.10.16_Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz leków do leczenia WZW typu C dla potrzeb pacjentów Szpitala Wojewódzkiego w Opolu sp. z o.o. przez okres 12 m-cy. Dostęp: <http://bip.szpital.opole.pl/art,115,pndas1016-zakup-wraz-z-dostawa-produktow-leczniczych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-lekow-do-leczenia-wzw-typu-c-dla-potrzeb-pacjentow-szpitala-wojewodzkiego-w-opolu-sp-z-oo-przez-okres-12-m-cy> (12.5.2017).
159. 3/E/P/2017 Sukcesywna dostawa leków antywirusowych - Pomorskie Centrum Chłrób Zakaźnych i Gruźlicy. Dostęp: <http://www.pcchz.pl/index.php?ID=54&zid=534> (30.5.2017).
160. 022/5/2017 - Dostawa produktów leczniczych - Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza. Dostęp: <http://www.wsoz.pl/zamowienia-publiczne/powyzej-30-000-euro/36-2017/124-dzierzawa-aparatow-analizatorow-dostawy-odczynnikiw-oraz-materialow-eksploatacyjnych-2> (8.5.2017).
161. 22/17 Sukcesywne dostawy leków stosowanych w terapii bezinterferonowej WZW typu C - WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. LUDWIKA PERZYNY W KALISZU. Dostęp: <http://szpital.kalisz.pl/wp/category/zamowienia> (8.5.2017).
162. 121302-2017 „Dostawa produktów leczniczych do 31.12.2017r.” - Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu. Dostęp: <http://www.szpital1.bytom.pl/bip/biuletyn-informacji-publicznej/zamowienia-publiczne/ogloszenia.html> (8.5.2017).
163. Dostawa leków w ramach programów lekowych - ZP 6/2017 (data zamieszczenia: 24.02.2017 r. - BIP MJO - Szpital Specjalistyczny im. S.Żeromskiego SPZOZ w Krakowie. Dostęp: http://www.bip.krakow.pl/?dok_id=83946 (8.5.2017).
164. EO-LA-2722-VII-17 - Dostawa produktów leczniczych - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie. Dostęp: <http://www.spsk1.lublin.pl/index.php/powyzej-kwot-art-11-ust-8/773-eo-la-2722-vii-17-dostawa-produktow-leczniczych> (8.5.2017).
165. P-05-2017 Zakup i dostawa leków w programie terapeutycznym na rok 2017 dla potrzeb Radomskiego Szpitala Specjalistycznego. Dostęp: http://przetargi.rszs.radom.regiony.pl/index.php?edit=t&dzial_id=100&przetarg_id=232 (8.5.2017).
166. PN 09/17 na dostawę leków do WZW (ombitaswir, parytaprewir, rytonawir+dazabuwir) - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Dostęp: <http://www.szpital.wroc.pl/zamowienia-publiczne/przetargi/1153-pn-09-17-na-dostawe-lekow-do-wzw-ombitaswir-parytaprewir-rytonawir-dazabuwir> (8.5.2017).
167. Produkty farmaceutyczne 2017/S 027-047215 - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie. Dostęp: [http://wss.olsztyn.pl/zamowienia-publiczne/postepowania-przetargowe-powyzej-209-000-eur.html?tx_bip_pi1\[offer\]=2112&tx_bip_pi1\[action\]=details&tx_bip_pi1\[controller\]=Offer&cHash=d12e086da229f7f5500f8deaa3c25b51](http://wss.olsztyn.pl/zamowienia-publiczne/postepowania-przetargowe-powyzej-209-000-eur.html?tx_bip_pi1[offer]=2112&tx_bip_pi1[action]=details&tx_bip_pi1[controller]=Offer&cHash=d12e086da229f7f5500f8deaa3c25b51) (8.5.2017).
168. Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznym SP ZOZ. Ogłoszenie nr 535331-N-2017 z dnia 2017-06-20 r. Dostęp: http://przetargi.szpital-strusia.poznan.pl/index.php?option=com_przetargi&id=2083.
169. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego. ZP 19/17 - Dostawa leków do terapii bezinterferonowej w Poradni Specjalistycznej WZW. Dostęp: <https://szpitale.lodzkie.pl/bieganski/bip/pl/c/zp-19-17-dostawa-lekow-do-terapii-bezinterferonowej-w-poradni-specjalistycznej-wzw.html>.
170. Przetarg PN 29/16 – dostawa leków do leczenia WZW typu B i C. Dostęp: <http://www.szpital.wroc.pl/zamowienia-publiczne/przetargi/1021-pn-26-16-dostawa-lekow-do-leczenia-wzw-typu-b-i-c>.
171. Przetarg nieograniczony NR: ZP - PN 1/16, na dostawę: Leki w ramach programu lekowego WZW w pakiecie I dla Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego i Chorób Wątroby w Zespole Opieki Zdrowotnej w Dębicy. Dostęp: <http://zoz-debica.pl/zamowienia/1186-2016-01-20-11-32-17.html>.
172. Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-532017dgl,6591.html> (8.5.2017).
173. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. GUS. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (12.5.2017).
174. Simon K, Gładysz A, Rotter K, Rymer W, Smoliński P, Inglot M, Władysiek 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.

175. Orlewska E, Zaborowski P. (2003) Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa -2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* (4):
176. 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.
177. Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. (2007) Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11(11):1–205, iii.
178. Hartwell D, Shepherd J. (2009) Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 25(1):56–62.
179. AWTTTC 2417, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - sofosbuvir/velpatasvir (Eplclusa). Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2417> (21.4.2017).
180. CADTH SR0486 Sofosbuvir/Velpatasvir - Indication: Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adults. Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0486_complete_Eplclusa-Oct-28-16.pdf (21.4.2017).
181. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. (2014) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV-2014. *Przeegl Epidemiol* 68(3):571–576.
182. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016.
183. Eplclusa - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004210/human_med_001997.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.3.2017).
184. Harvoni - charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003850/human_med_001813.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.3.2017).
185. 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. *Przeegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
186. PubMed. U.S. National Library of Medicine. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2016).
187. The Cochrane Library. Dostęp: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2016).
188. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (20.7.2016).
189. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2016).
190. 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).
191. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/> (12.5.2017).
192. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <http://cadth.ca/> (20.7.2016).
193. PBAC - The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Guidelines. Dostęp: <https://pbac.pbs.gov.au/> (12.5.2017).
194. SMC - Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (12.5.2017).
195. Strona Główna | AOTMiT. Dostęp: <http://aotm.gov.pl/> (19.7.2016).
196. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2016).

14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

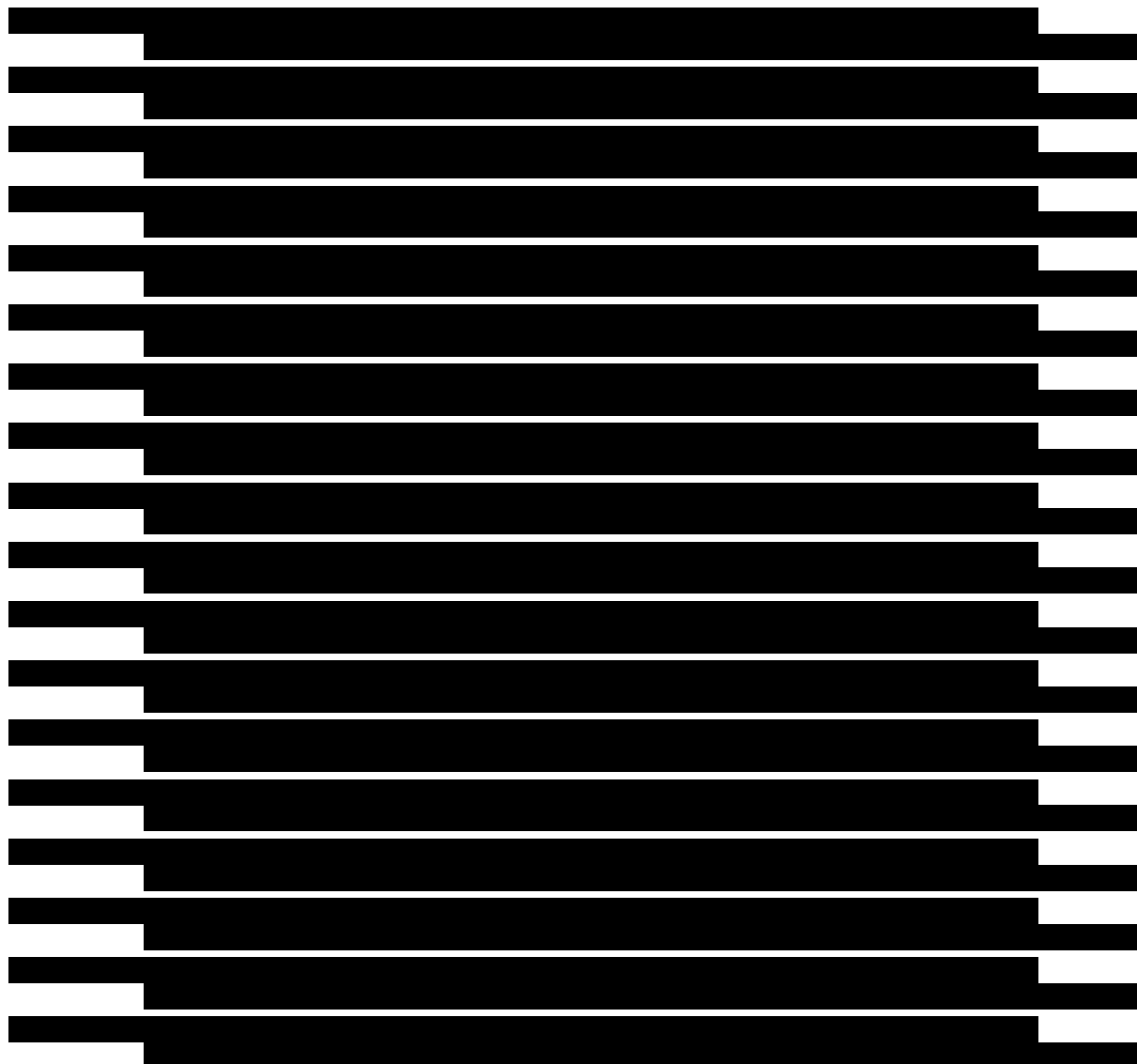
[Redacted content]

Tabela 205. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego306
Tabela 206. Wyniki analizy przedłożonej w NICE (NICE TA430).....307
Tabela 207. Wyniki analizy przedłożonej w AWTTTC313

Spis wykresów

[Redacted content]

[Redacted content]



Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	93
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	294
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne).....	296

15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 180.

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 ze stanem prawnym na dzień złożenia analizy w AOTMiT
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	rozdz.6 i 7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	rozdz. A.1.1
§ 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. 5
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. 1.5, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia
	<ol style="list-style-type: none"> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	rozd. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	rozd. 3.6 i A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	rozd. 6 i 7
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	rozd. 2.5 (założenia), rozd. 5, 6 i 7 (wyniki)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	rozd. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	rozd. A.1.1 i A.1.2

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;	rozd. 13
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- Medline (przez PubMed) [186],
- Cochrane Library [187],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [188],
- CEA Registry (CEAR, *Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [189],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [190],
- NHS Evidence oraz NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [191],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [192],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [193],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [194]
- AOTMiT [195].

Przeszukanie przeprowadzono w dniach 6 kwietnia oraz 19 kwietnia 2017. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. W bazach Medline i Cochrane Library zaimplementowano słowa klucze pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych lub kosztowych. Ze względu na niewielką liczbę uzyskanych wyników w pozostałych bazach nie dokonano takiego zawężenia.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 181.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"sofosbuvir/velpatasvir" OR gs 5816 OR GS5816 OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "sofosbuvir / velpatasvir" OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR Eplclusa	66
#2	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	1251711
#1	#1 AND #2	5
Data przeszukania: 6 kwietnia 2017		

Tabela 182.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"sofosbuvir/velpatasvir" OR gs 5816 OR GS5816 OR "velpatasvir/sofosbuvir" OR "sofosbuvir / velpatasvir" OR (sofosbuvir AND velpatasvir) OR Eplclusa	49
#2	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	87566
#1	#1 AND #2	3
Data przeszukania: 19 kwietnia 2017		

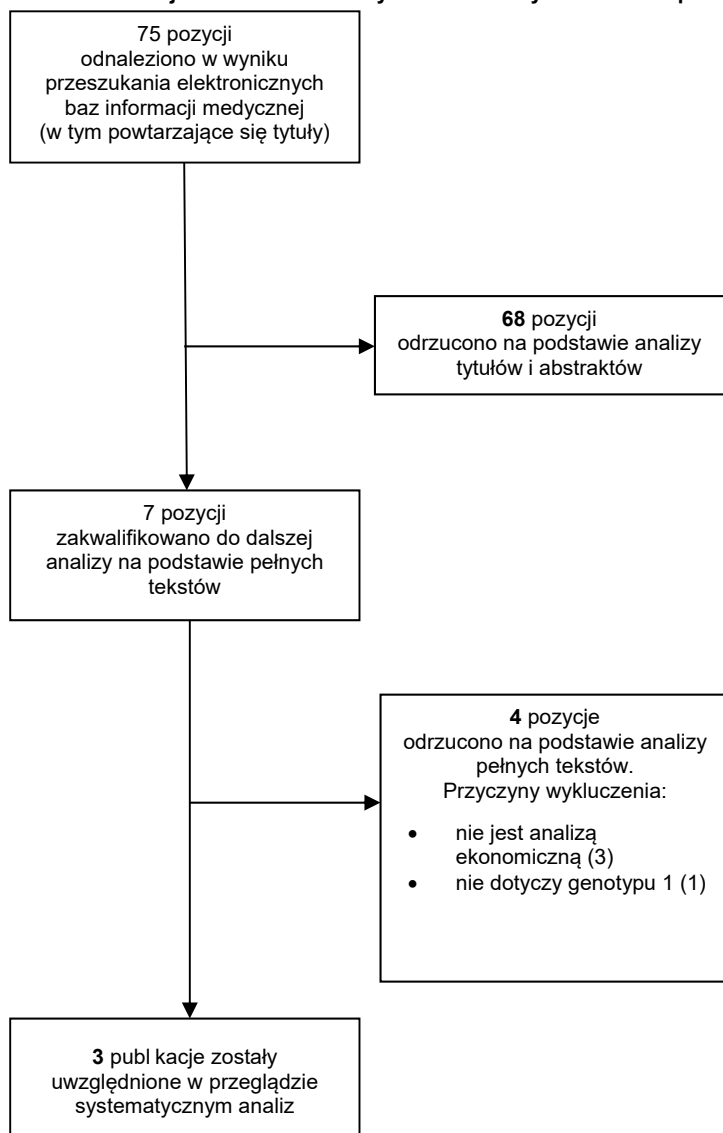
Tabela 183.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA

Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
DARE	velpatasvir OR Eplclusa OR GS 5816 OR GS5816	4
CEAR	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	0
ISPOR	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	1
NHS Evidence	velpatasvir OR GS 5816 OR GS5816 OR Eplclusa	47
NICE	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	5
CADTH	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	8
PBAC	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	0
SMC	velpatasvir, Eplclusa, gs 5816, GS5816	2
AOTMiT	przeszukanie na podstawie zleceń MZ od roku 2012	-
Data przeszukania: 6 kwietnia 2017		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 75 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 7 prac. 3 z nich były dotyczyły ocenianej interwencji i stanowiły raporty złożone do zagranicznych agencji HTA (CADTH, NICE oraz AWTTTC).

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych.

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



Charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w rozdziale A.4.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia z przewlekłym WZW C przeszukano w sposób systematyczny bazy danych:

- Medline (przez PubMed) [186],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*) [189].

Ostatnie przeszukanie źródeł informacji medycznych przeprowadzono w dniu 6 kwietnia 2017 roku. Wykorzystane strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 184.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	224
#2	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR SF-36 OR "SF 36" OR SF36 OR SF-6D OR "SF 6D" OR SF6D OR TTO OR "time trade off" OR "standard gamble"	28 300
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	93 630
Data przeszukania: 6 kwietnia 2017		

Tabela 185.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	Hepatitis C	157
#1	HCV	105
Data przeszukania: 6 kwietnia 2017		

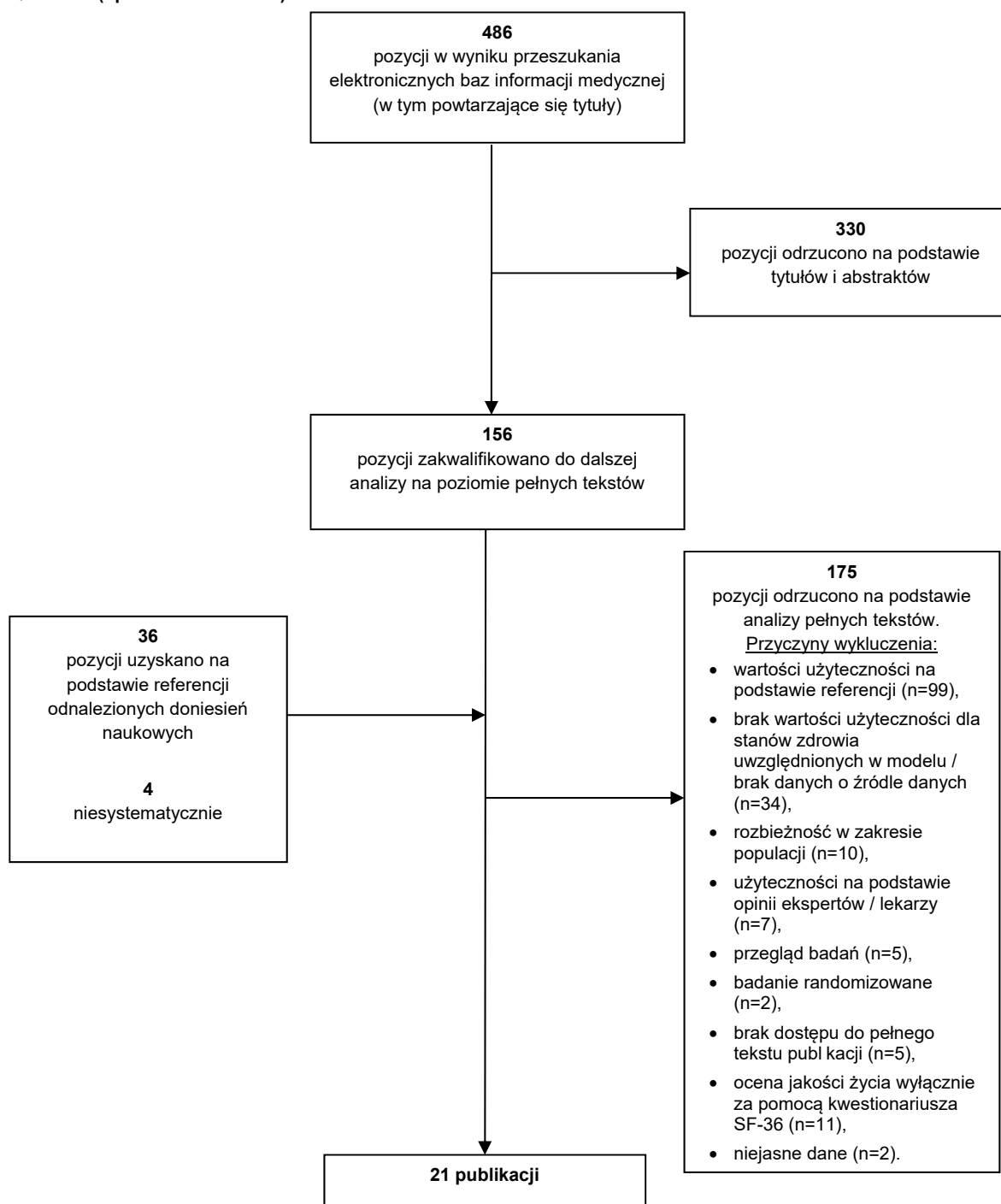
Po przeszukaniu baz i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 486 abstraktów (łącznie z obu przeprowadzonych przeszukań w tym z powtarzającymi się tytułami) do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 156 publikacji. W wyniku analizy referencji uwzględnionych publikacji do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano dodatkowo 36 prac.

Na tym etapie dodatkowo przeanalizowano źródła danych w analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania opisanego w rozdziale A.1.1 oraz przeszukano zasoby internetu za pomocą wyszukiwarki google. Przyczyniło się to do uwzględnienia 4 kolejnych publikacji (3 odnalezione niesystematycznie oraz jedna referencja z analiz ekonomicznych).

Spośród 196 prac poddanych analizie pełnotekstowej wybrano 21 publikacji. Głównymi przyczynami wykluczeń były rozbieżności w zakresie populacji i uwzględnionych stanów zdrowia względem założeń przyjętych w dostosowanym modelu oraz dostępność badań pierwotnych, bardziej aktualnych lub dotyczących szerszej populacji. Z uwagi na dostępność w odnalezionych pracach wyników oceny jakości życia wykonanej za pomocą kwestionariusza EQ-5D odrzucono także publikacje, w których podano jedynie wyniki dla kwestionariusza SF-36.

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

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne)



A.1.3. Polskie badania i rejestry

W celu dostosowania oryginalnego modelu do warunków polskich poszukiwano danych pozwalających określić:

- charakterystykę początkową pacjentów (wiek, płeć, masa ciała, poziom zwłóknienia),
- koszty związane z leczeniem stanów zdrowia oraz działań niepożądanych.

W celu określenia wartości tych parametrów dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed) oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [196]. Przeanalizowano raporty HTA dostępne na stronie internetowej AOTMiT dla interwencji stosowanych w leczeniu WZW C. Ponadto w sposób niesystematyczny przeszukano zasoby Internetu za pomocą wyszukiwarki Google.

Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Medline oraz GBL przedstawiono w poniższych tabelach. Na stronie AOTMiT przeszukiwanie przeprowadzono w oparciu o analizę zleceń przekazanych przez MZ od roku 2012.

Tabela 186.
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#14	#5 OR #7 OR #9 OR #12 Filters: Publication date from 2000/01/01	777
#13	#5 OR #7 OR #9 OR #12	877
#12	#2 AND #10 AND #11	99
#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	1 248 825
#10	#1 OR #8	516 759
#9	#3 AND #8	339
#8	cirrhosis OR hepatocellular OR (liver AND (transplant OR transplantation))	449 800
#7	#3 AND #6	530
#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	3 357 524
#5	#3 AND #4	224
#4	fibrosis AND (stage OR score OR degree) OR genotype OR metavir	427 592
#3	#1 AND #2	1 195
#2	poland OR polish	304 274
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	96 463
Data przeszukania: 28 marca 2017		

Tabela 187.
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie GBL

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY C	276
2	ZAPALENIE WĄTROBY C - EKONOMIKA	3

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
3	ZAPALENIE WĄTROBY C - EPIDEMIOLOGIA	198
4	ZAPALENIE WĄTROBY C - DIAGNOSTYKA	218
5	ZAPALENIE WĄTROBY C - FARMAKOTERAPIA	216
6	ZAPALENIE WĄTROBY C - LECZENIE	74
7	CHOROBY WĄTROBY - EPIDEMIOLOGIA	18
8	ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA	2
9	ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EPIDEMIOLOGIA	33
10	ZAPALENIE WĄTROBY PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA	1
11	ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EKONOMIKA	3
12	ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EPIDEMIOLOGIA	90
Data przeszukania: 28 marca 2017		

A.1.4. Progresja choroby ze stanu CC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z wyrównaną marskością wątroby dokonano przeszukania w bazie Medline (przez PubMed), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 188). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 272 publikacje, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Ostatnia aktualizacja przeszukania miała miejsce 30 marca 2017 roku.

Tabela 188.
Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	272
#4	review AND systematic	235 818
#3	mortality OR death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	3 970 835
#2	(cirrhosis OR HCC OR (hepatocellular AND carcinoma)) OR fibrosis	368 674
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	96 511
Data przeszukania: 30 marca 2017		

A.1.5. Progresja choroby ze stanu DC

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji przewlekłego WZW C wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby dokonano przeszukania w bazie Medline (przez PubMed), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli (Tabela 189). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 791 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Ostatnia aktualizacja przeszukania miała miejsce 30 marca 2017 roku.

Tabela 189.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	791
#4	review AND systematic	17 643
#3	mortality OR death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	3 970 835
#2	(cirrhosis OR HCC OR (hepatocellular AND carcinoma)) OR fibrosis	368 674
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	96 511
Data przeszukania: 30 marca 2017		

A.1.6. Śmiertelność pacjentów z HCC

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym dokonano przeszukania bazy danych Medline (przez PubMed), stosując strategię wyszukiwania przedstawioną w poniższej tabeli.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 77 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Ostatnia aktualizacja przeszukania miała miejsce 30 marca 2017 roku.

Tabela 190.
Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	hcc OR (hepatocellular carcinoma) AND mortality AND registry AND (hcv OR "hepatitis c")	77
Data przeszukania: 30 marca 2017		

A.2. Szczegółowe dane bezpieczeństwa terapii

W poniższych tabelach zestawiono dane z badań klinicznych na podstawie których określono prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w analizie ekonomicznej.

VEL/SOF 12 tyg.

Tabela 191.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia VEL/SOF

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
ASTRAL-1 [51]	624	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ASTRAL-2 [52]	134	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ASTRAL-3 [52]	277	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ASTRAL-5 [54]	106	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Everson 2015 [55]	77	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Pianko 2015 [56]	80	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
POLARIS-2 [57]	440	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,23%
POLARIS-3 [57]	109	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Asselah 2016 [108]	111	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Średnia	1958	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,05%

VEL/SOF + RBV 12 tyg. (populacja DC)

Tabela 192.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia VEL/SOF + RBV

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
ASTRAL-4 [53]	87	0,00%	0,00%	0,00%	1,15%	0,00%

Ledipaswir/sofosbuwir 8 tyg.

W badaniach dostępnych dla terapii LS8 nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane rozpatrywane w modelu.

Ledipaswir/sofosbuwir 12 tyg.

Tabela 193.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia LS12

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
ELECTRON [10]	10	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ION-1 [110]	214	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ION-2 [11]	109	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ION-3 [109]	216	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ION-4 [111]	335	0,00%	0,00%	0,30%	0,00%	0,00%
LONESTAR [8]	38	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
NIAID ERADICATE [112]	50	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
SYNERGY [113]	20	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Chuang 2016 [114]	85	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Lim 2016 [115]	93	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Mizokami 2015 [9]	171	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Średnia	1341	0,00%	0,00%	0,07%	0,00%	0,00%

Ledipaswir/sofosbuwir 24 tyg.

W badaniach dostępnych dla terapii LS24 nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane rozpatrywane w modelu.

Ledipaswir/sofosbuwir + RBV 12 tyg.

Tabela 194.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia LSR12 w populacji bez CC / z CC

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
ELECTRON [10]	18	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ION-1 [110]	217	0,00%	0,00%	0,00%	0,46%	0,00%
ION-2 [11]	111	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
LONESTAR [8]	21	0,00%	0,00%	0,00%	4,8%	0,00%
SIRIUS [116]	77	0,00%	0,00%	0,00%	1,3%	0,00%
Mizokami 2015 [9]	170	0,00%	0,59%	0,59%	0,00%	0,00%
Średnia	614	0,00%	0,16%	0,16%	0,49%	0,00%

Ledipaswir/sofosbuwir + RBV 12 tyg. (populacja DC)

Tabela 195.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia LSR12 w populacji z DC

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
SOLAR-1 [117]	53	0,00%	0,00%	0,00%	1,89%	0,00%
SOLAR-2 [118]	53	0,00%	0,00%	1,89%	3,77%	0,00%
Średnia	106	0,00%	0,00%	0,94%	2,83%	0,00%

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir 8 tyg.

W badaniach dostępnych dla terapii 3D8 nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane rozpatrywane w modelu.

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir 12 tyg.

W badaniach dostępnych dla terapii 3D12 nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane rozpatrywane w modelu.

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV 12 tyg.

Tabela 196.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia 3DR12

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
MALACHITE I [120]	153	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
MALACHITE-II [120]	101	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
PEARL IV (GT 1a) [122]	100	0,00%	0,00%	0,00%	1,00%	0,00%
SAPPHIRE I [124]	473	0,21%	0,21%	0,21%	0,21%	0,00%
SAPPHIRE II [125]	297	0,34%	0,34%	0,00%	0,00%	0,00%
Średnia	1124	0,18%	0,18%	0,09%	0,18%	0,00%

Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV 24 tyg.

Tabela 197.
Występowanie zdarzeń niepożądanych – terapia 3DR24

Badanie	N	Odsetek ze zdarzeniami niepożądanymi				
		Nudności	Wymioty	Biegunka	Anemia	Depresja
TURQUISE-II [126]	172	0,00%	0,00%	0,00%	0,58%	0,00%

A.3. Parametry PSA

W poniższych tabelach zestawiono wartości parametrów wykorzystywanych w niniejszej analizie w ramach obliczeń analizy PSA. W pliku obliczeniowym wartości wszystkich parametrów w obliczeniach analizy PSA znajdują się na arkuszu *PSA inputs*.

Na arkuszu *PSA sheet – SVRs* znajduje się zastawienie wartości parametrów określających efektywność wszystkich interwencji (SVR12). Do modelu obliczeniowego zaimplementowano wartości SE dla każdej możliwej populacji oraz źródła danych. W dokumencie zestawiono dane dla ustawień w wariancie podstawowym analizy.

Tabela 198.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym w analizie PSA

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
Utility increment/decrement on active treatment	0,0000	-	-	Zmiana użyteczności związana z terapią; nie uwzględniona w wariancie podstawowym analizy
Utility increment/decrement on comparator	0,0000	-	-	
Utility increment - SVR	0,0550	0,0055	Gamma	Zmiana użyteczności po uzyskaniu SVR
Utility non cirrhotic no treatment	0,7150	0,0229	Beta	Użyteczność dla stanu "brak CC"
Utility cirrhotic no treatment	0,5500	0,0538	Beta	Użyteczność dla stanu CC
Utility DCC	0,4500	0,0299	Beta	Użyteczność dla stanu DC
Utility HCC	0,4500	0,0299	Beta	Użyteczność dla stanu HCC
Utility liver transplant	0,4500	0,0299	Beta	Użyteczność dla stanu "przeszczep"
Utility post-liver transplant	0,6700	0,0660	Beta	Użyteczność dla stanu "po przeszczepie"
Cost non cirrhotic no treatment	1 878,47	239,60	Gamma	Koszt stanu "brak CC" (NFZ i NFZ+pacjent)
	2 628,26	335,24	Gamma	
Cost non cirrhotic SVR	388,73	49,58	Gamma	Koszt stanu "brak CC" po SVR (NFZ i NFZ+pacjent)
	497,49	63,46	Gamma	
Cost cirrhotic no treatment	3 436,47	343,65	Gamma	Koszt stanu CC (NFZ i NFZ+pacjent)
	5 315,24	531,52	Gamma	
Cost cirrhotic SVR	1 737,48	173,75	Gamma	Koszt stanu CC po SVR (NFZ i NFZ+pacjent)
	2 146,92	214,69	Gamma	
Cost decompensated cirrhosis	11 463,32	1 146,33	Gamma	Koszt stanu DC (NFZ i NFZ+pacjent)
	15 812,03	1581,20	Gamma	
Cost decompensated cirrhosis, SVR	5 795,86	579,59	Gamma	Koszt stanu DC po SVR (NFZ i NFZ+pacjent)
	6 386,77	638,68	Gamma	
Cost hepatocellular carcinoma	39 901,41	3 990,14	Gamma	Koszt stanu HCC (NFZ i

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Opis
	41 421,97	4 142,20	Gamma	NFZ+pacjent)
Cost liver transplant	217 540,72	21 754,07	Gamma	Koszt stanu przeszczep
Cost post liver transplant Y1	30 167,61	3 016,76	Gamma	Koszt stanu "po przeszczepie" (1. rok) (NFZ i NFZ+pacjent)
	32 589,42	3 258,94	Gamma	
Cost post liver transplant Y2	20 171,45	2 017,15	Gamma	Koszt stanu "po przeszczepie" (> 1. roku) (NFZ i NFZ+pacjent)
	2 1252,97	2 125,30	Gamma	
Transition probability from non-cirrhotic to compensated cirrhosis	0,0266	0,0019	Beta	Progresja brak CC → CC
Transition probability from compensated cirrhosis to DCC	0,0592	0,0042	Beta	Progresja CC → DC
Transition probability from compensated cirrhosis to HCC	0,0367	0,0034	Beta	Progresja CC → HCC
Transition probability from compensated cirrhosis with SVR to DCC	0,0125	0,0020	Beta	Progresja CC, SVR → DC
Transition probability from compensated cirrhosis with SVR to HCC	0,0115	0,0012	Beta	Progresja CC, SVR → HCC
Transition probability from DCC to HCC	0,0215	0,0040	Beta	Progresja DC → HCC
Transition probability from DCC to liver transplant	0,0418	0,0234	Beta	Progresja DC → przeszczep
Transition probability from DCC to death	0,1081	0,0075	Beta	Prawdop. zgonu w DC
Transition probability from HCC to death	0,2715	0,0074	Beta	Prawdop. zgonu w HCC
Transition probability from liver transplant to death	0,1800	0,0025	Beta	Prawdop. zgonu po przeszczepie, 1. rok
Transition probability from post-liver transplant to death	0,04572	0,0013	Beta	Prawdop. zgonu po przeszczepie, > 1. rok
SVR – Active treatment non-cirrhotic				SVR dla wybranej interwencji w populacji bez / z CC
SVR – Active treatment cirrhotic				
SVR – Comparator non-cirrhotic		Zob. tabela poniżej		SVR dla wybranego komparatora w populacji bez / z CC
SVR – Comparator cirrhotic				
SVR – Active treatment DCC				SVR dla interwencji / komparatora w populacji DC
SVR – Comparator DCC				

Tabela 199.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym w analizie PSA - efektywność

Populacja	Interwencja	Średnia	SE	Rozkład
GT1	VEL/SOF	98,01%	0,5079%	Beta
	LS8	94,04%	1,5440%	Beta
	LS12	96,85%	0,4785%	Beta
	LS24	98,17%	0,9090%	Beta
	LSR12	97,77%	0,7790%	Beta
	3DR12	96,05%	0,7456%	Beta

Populacja	Interwencja	Średnia	SE	Rozkład
	3DR24	94,21%	2,1224%	Beta
	3D8	97,59%	1,1902%	Beta
	3D12	99,10%	0,4494%	Beta
DC	VEL/SOF + RBV	95,59%	2,4903%	Beta
	LSR12	86,96%	3,5112%	Beta

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla SOF/VEL. Ze względu na znaczną ilość wyników analizy ekonomicznej ocenionej przez NICE oraz agencję AWTTTC (Walia) zostały one zaprezentowane w osobnych tabelach (jest to ta sama analiza oceniona przez dwie instytucje, przy czym podczas oceny przez NICE wyniki inkrementalne pokazywane są względem braku leczenia, zaś podczas oceny przez AWTTTC względem terapii VEL/SOF).

Tabela 200.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2016 [180]	WZW C	1. SOF/VEL 2. SOF/VEL + RBV 3. SOF + RBV	Model Markowa, CUA	Do 30 lat	Kanada, płatnik publiczny	SOF/VEL efektywny kosztowo (<50 000\$ za zyskane QALY) u pacjentów: 1. Wcześniej leczonych z genotypami 1a, 1b bez CC 2. Z genotypami 1a z CC SOF/VEL + RBV efektywne kosztowo (<50 000\$ za zyskane QALY) u pacjentów z DC.	Brak danych
NICE 2017 [18], AWTTC 2016 [179]	WZW C	1. SOF/VEL 2. PegIFN α + RBV 3. SOF + RBV 4. SOF + PegIFN α + RBV 5. SOF/DCV 6. SOF/DCV + RBV 7. SOF/LDV 8. SMV + PegIFN α + RBV 9. OBV/PTV/r + DSV 10. OBV/PTV/r + RBV 11. OBV/PTV/r + DSV + RBV 12. Brak leczenia	Model Markowa, CUA	Dożywotni	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	Patrz Tabela 201 oraz Tabela 202 (przedstawiono wyniki dla chorych z genotypem 1 lub DC)	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)

W przypadku szerszej populacji niż uwzględniona w niniejszej analizie w kolumnie „Wyniki” przedstawiono tylko uzyskane w populacji zbieżnej z docelową niniejszej analizy

Interwencja – w odnalezionych analizach uwzględniono więcej niż podano w tabeli; ograniczono się wyłącznie do interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie

Wyniki – w wybranych analizach rozważano podgrupy pacjentów (bez marskości / marskość, wcześniej nieleczeni / leczeni, inne); w takiej sytuacji w tabeli podano wartość maksymalną oraz minimalną ze wszystkich grup dla danej interwencji

DCV – daklataswir; SMV - symeprewir

Tabela 201.
Wyniki analizy przedłożonej w NICE (NICE TA430)

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	16 304£	18,97	13,63	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	20 880£	20,35	15,22	4 576£	1,38	1,59	2 883£
Ledipaswir/sofosbuwir (8 tyg.)	29 713£	21,73	17,10	13 409£	2,76	3,47	3 868£
Symeprewir + PegIFN + RBV (RGT)	33 817£	21,40	16,61	17 512£	2,43	2,97	5 890£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	39 101£	21,82	17,20	22 797£	2,85	3,57	6 392£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	41 331£	21,67	16,98	25 027£	2,69	3,35	7 471£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	41 964£	21,84	17,23	25 660£	2,86	3,60	7 129£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	62 383£	21,91	17,32	46 079£	2,94	3,69	12 486£
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 790£	9,36	4,98	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	43 577£	11,68	6,36	7 787£	2,33	1,39	5 616£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	55 825£	14,40	8,16	20 035£	5,04	3,18	6 299£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	59 242£	17,45	10,18	23 452£	8,10	5,21	4 504£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 349£	16,98	9,88	24 559£	7,63	4,90	5 009£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	61 014£	15,91	9,16	25 224£	6,56	4,19	6 021£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	92 126£	16,96	9,84	56 336£	7,61	4,87	11 572£

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	15 332£	18,18	13,08	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	21 412£	18,72	13,66	6 080£	0,54	0,58	10 451£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	38 537£	20,21	15,59	23 205£	2,03	2,51	9 248£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	38 610£	20,54	16,18	23 278£	2,36	3,10	7 520£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	41 303£	20,58	16,24	25 971£	2,40	3,16	8 218£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	41 891£	20,53	16,17	26 559£	2,35	3,09	8 588£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	43 169£	20,01	15,45	27 836£	1,83	2,37	11 743£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	61 747£	20,64	16,32	46 414£	2,46	3,24	14 326£
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 361£	9,27	4,93	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	42 400£	10,36	5,55	7 039£	1,10	0,62	11 327£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	57 519£	15,14	8,60	22 158£	5,87	3,68	6 027£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	57 610£	16,76	9,78	22 249£	7,49	4,85	4 587£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 288£	15,75	9,12	24 927£	6,48	4,2	5 941£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	60 643£	14,83	8,50	25 281£	5,57	3,58	7 068£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	90 077£	16,50	9,58	54 716£	7,23	4,66	11 751£

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	16 304£	18,97	13,63	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	20 880£	20,35	15,22	4 576£	1,38	1,59	2 883£
Ledipaswir/sofosbuwir (8 tyg.)	29 713£	21,73	17,10	13 409£	2,76	3,47	3 868£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	33 817£	21,40	16,61	17 512£	2,43	2,97	5 890£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (12 tyg.)	37 508£	21,88	17,29	21 204£	2,91	3,66	5 801£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	41 331£	21,67	16,98	25 027£	2,69	3,35	7 471£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	41 581£	21,91	17,32	25 276£	2,94	3,69	6 849£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	62 383£	21,91	17,32	46 079£	2,94	3,69	12 486£
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 790£	9,36	4,98				
PegIFN + RBV (48 tyg.)	43 577£	11,68	6,36	7 787£	2,33	1,39	5 616£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	55 825£	14,40	8,16	20 035£	5,04	3,18	6 299£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	56 300£	17,45	10,17	20 509£	8,10	5,20	3 947£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	59 959£	17,12	9,97	24 169£	7,76	4,99	4 842£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 349£	16,98	9,88	24 559£	7,63	4,90	5 009£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	61 014£	15,91	9,16	25 224£	6,56	4,19	6 021£

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	15 332£	18,18	13,08	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	21 412£	18,72	13,66	6 080£	0,54	0,58	10 451£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (12 tyg.)	37 246£	20,64	16,32	21 914£	2,46	3,24	6 764£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	38 537£	20,21	15,59	23 205£	2,03	2,51	9 248£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	40 944£	20,64	16,32	25 612£	2,46	3,24	7 905£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	41 891£	20,53	16,17	26 559£	2,35	3,09	8 588£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	43 169£	20,01	15,45	27 836£	1,83	2,37	11 743£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	61 747£	20,64	16,32	46 414£	2,46	3,24	14 326£
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 361£	9,27	4,93	-	-	-	-
PegIFNα + RBV (48 tyg.)	42 400£	10,36	5,55	7 039£	1,10	0,62	11 327£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	55 073£	16,60	9,66	19 712£	7,33	4,74	4 163£
Symeprewir + PegIFNα + RBV (RGT)	57 519£	15,14	8,60	22 158£	5,87	3,68	6 027£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	58 342£	16,45	9,58	22 981£	7,19	4,65	4 942£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 288£	15,75	9,12	24 927£	6,48	4,2	5 941£
Sofosbuwir + PegIFNα + RBV (12 tyg.)	60 643£	14,83	8,50	25 281£	5,57	3,58	7 068£

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	16 304£	18,97	13,63	-	-	-	-
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	20 880£	20,35	15,22	4 576£	1,38	1,59	2 883£
Ledipaswir/sofosbuwir (8 tyg.)	29 713£	21,73	17,10	13 409£	2,76	3,47	3 868£
Symeprewir + PegIFN α + RBV (RGT)	33 817£	21,40	16,61	17 512£	2,43	2,97	5 890£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	41 331£	21,67	16,98	25 027£	2,69	3,35	7 471£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	41 829£	21,86	17,27	25 525£	2,89	3,63	7 028£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	62 383£	21,91	17,32	46 079£	2,94	3,69	12 486£
Genotyp 1, pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 790£	9,36	4,98	-	-	-	-
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	43 577£	11,68	6,36	7 787£	2,33	1,39	5 616£
Symeprewir + PegIFN α + RBV (RGT)	55 825£	14,40	8,16	20 035£	5,04	3,18	6 299£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	59 495£	17,34	10,11	23 705£	7,98	5,13	4 620£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 349£	16,98	9,88	24 559£	7,63	4,90	5 009£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	61 014£	15,91	9,16	25 224£	6,56	4,19	6 021£
Genotyp 1, pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby							
Brak leczenia	15 332£	18,18	13,08	-	-	-	-
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	21 412£	18,72	13,66	6 080£	0,54	0,58	10 451£
Symeprewir + PegIFN α + RBV (RGT)	38 537£	20,21	15,59	23 205£	2,03	2,51	9 248£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	41 176£	20,6	16,27	25 844£	2,42	3,19	8 106£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	41 891£	20,53	16,17	26 559£	2,35	3,09	8 588£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	43 169£	20,01	15,45	27 836£	1,83	2,37	11 743£
Sofosbuwir + daklataswir (12 tyg.)	61 747£	20,64	16,32	46 414£	2,46	3,24	14 326£

Terapia	Koszty	LY	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICER
Genotyp 1, pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby							
Brak leczenia	35 361£	9,27	4,93	-	-	-	-
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	42 400£	10,36	5,55	7 039£	1,10	0,62	11 327£
Symeprewir + PegIFN α + RBV (RGT)	57 519£	15,14	8,60	22 158£	5,87	3,68	6 027£
Sofosbuwir/welpataswir (12 tyg.)	57 869£	16,65	9,71	22 507£	7,39	4,78	4 709£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 288£	15,75	9,12	24 927£	6,48	4,20	5 941£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	60 643£	14,83	8,50	25 281£	5,57	3,58	7 068£
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, wcześniej nieleczeni							
Sofosbuwir/welpataswir + RBV	-	7,65	-	-	-	-	-
Ledipaswir/sofosbuwir + RBV (12 tyg.)	-	7,35	-	7 329£	-0,3	-0,16	Zdominowany
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, wcześniej leczeni							
Sofosbuwir/welpataswir + RBV	-	7,43	-	-	-	-	-
Ledipaswir/sofosbuwir + RBV (12 tyg.)	-	7,14	-	7 493£	-0,29	-0,15	Zdominowany

Tabela 202.
Wyniki analizy przedłożonej w AWTTTC

Terapia	Koszty	QALY	ICER
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	31 257£	17,23	-
Brak leczenia	16 304£	13,63	4 154£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	20 880£	15,22	5 157£
Ledipaswir/sofosbuwir (8 tyg.)	29 713£	17,10	11 647£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	39 101£	17,20	Zdominowany
Sofosbuwir + daclatasvir (12 tyg.)	62 383£	17,32	342 564£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	41 331£	16,98	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	33 817£	16,61	Zdominowany
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	48 535£	10,18	-
Brak leczenia	35 790£	4,98	2 448£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	43 577£	6,36	1 298£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 349£	9,88	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	92 126£	9,84	Zdominowany
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	61 014£	9,16	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	55 825£	8,16	Zdominowany

Terapia	Koszty	QALY	ICER
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	30 596£	16,24	-
Brak leczenia	15 332£	13,08	4 830£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	21 412£	13,66	3 562£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	41 891£	16,17	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	38 610£	16,18	Zdominowany
Sofosbuwir + daclatasvir (12 tyg.)	61 747£	16,32	390 941£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	43 169£	15,45	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	38 537£	15,59	Zdominowany
Genotyp 1a, pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	46 903£	9,78	-
Brak leczenia	35 361£	4,93	2 380£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	42 400£	5,55	1 065£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 288£	9,12	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (24 tyg.)	90 077£	9,58	Zdominowany
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	60 643£	8,50	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	57 519£	8,60	Zdominowany

Terapia	Koszty	QALY	ICER
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	30 873£	17,32	-
Brak leczenia	16 304£	13,63	3 948£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	20 880£	15,22	4 752£
Ledipaswir/sofosbuwir (8 tyg.)	29 713£	17,10	5 193£
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (12 tyg.)	37 508£	17,29	Zdominowany
Sofosbuwir + daclatasvir (12 tyg.)	62 383£	17,32	Równa efektywność, sofosbuwir/welpatasvir tańszy
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	41 331£	16,98	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	33 817£	16,61	Zdominowany
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	49 252£	9,97	-
Brak leczenia	35 790£	4,98	2 697£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	43 577£	6,36	4 752£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 349£	9,88	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	56 300£	10,17	34 531£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	61 014£	9,16	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	55 825£	8,16	Zdominowany

Terapia	Koszty	QALY	ICER
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej leczeni, bez marskości wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	30 237£	16,32	-
Brak leczenia	15 332£	13,08	4 600£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	21 412£	13,66	3 320£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	41 891£	16,17	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (12 tyg.)	37 246£	16,32	Równa efektywność, sofosbuwir/welpataswir tańszy
Sofosbuwir + daclatasvir (12 tyg.)	61 747£	16,32	Równa efektywność, sofosbuwir/welpatasvir tańszy
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	43 169£	15,45	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	38 537£	15,59	Zdominowany
Genotyp 1b, pacjenci wcześniej leczeni, z wyrównaną marskością wątroby			
Sofosbuwir/welpataswir	47 635£	9,58	-
Brak leczenia	35 361£	4,93	2 639£
PegIFN α + RBV (48 tyg.)	42 400£	5,55	1 299£
Ledipaswir/sofosbuwir (12 tyg.)	60 288£	9,12	Zdominowany
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir + RBV (12 tyg.)	55 073£	9,66	87 498£
Sofosbuwir + PegIFN α + RBV (12 tyg.)	60 643£	8,50	Zdominowany
Symeprewir + PegIFN α + RBV	57 519£	8,60	Zdominowany
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, wcześniej nieleczeni			
Sofosbuwir/welpataswir + RBV	124 324£	3,84	-
Ledipaswir/sofosbuwir + RBV (12 tyg.)	131 653£	3,68	Zdominowany

Terapia	Koszty	QALY	ICER
Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, wcześniej leczeni			
Sofosbuwir/welpataswir + RBV	121 081£	3,71	-
Ledipaswir/sofosbuwir + RBV (12 tyg.)	128 574£	3,56	Zdominowany