

ANALIZA EKONOMICZNA

MAVIRET® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1–6

Wersja 1.00



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: 15 września 2017

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

u. Postępu 21B
02-676 Warszawa

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	18
1.1. Cel	18
1.2. Problem zdrowotny	19
1.3. Interwencja oceniana	20
1.4. Komparatory	21
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	25
2. METODYKA	29
2.1. Technika analityczna	29
2.2. Struktura modelu	30
2.3. Populacja docelowa	31
2.4. Porównywane interwencje	32
2.5. Udziały leków i schematów leczenia	34
2.6. Perspektywa analizy	38
2.7. Horyzont czasowy analizy	38
2.8. Efekty zdrowotne	39
2.9. Koszty	40
2.10. [REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
2.11. Dyskontowanie	42
2.12. Korekta połowy cyklu	42
2.13. Próg opłacalności	43
2.14. Analiza wrażliwości	43
3. DANE ŹRÓDŁOWE	45
3.1. Charakterystyka populacji	45
3.2. Efektywność interwencji	54
3.3. Bezpieczeństwo interwencji	57
3.4. Progresja choroby	60
3.5. Śmiertelność	73
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	79
3.7. Koszty	89

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	109
4.1. Struktura modelu.....	109
4.2. Zasada działania.....	110
4.3. Dostosowanie modelu do warunków polskich.....	116
5. WYNIKI.....	118
5.1. Szczegółowe wyniki analizy.....	118
5.2. Wyniki dla porównania Maviret vs produkt leczniczy.....	118
5.3. Wyniki dla porównania Maviret vs uśredniona terapia.....	137
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	151
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	151
6.2. Wyniki dla porównań szczegółowych.....	152
6.3. Wyniki dla porównania Maviret vs produkt leczniczy.....	153
6.4. Wyniki dla porównania Maviret vs uśredniona terapia.....	187
7. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	188
7.1. Szczegółowe wyniki analizy.....	188
7.2. Wyniki dla porównania Maviret vs produkt leczniczy.....	188
7.3. Wyniki dla porównania Maviret vs uśredniona terapia.....	245
8. WALIDACJA.....	246
8.1. Walidacja wewnętrzna.....	246
8.2. Walidacja konwergencji.....	246
8.3. Walidacja zewnętrzna.....	247
9. PODSUMOWANIE.....	250
9.1. Podsumowanie wyników.....	250
9.2. Podsumowanie wyników w formie tabelarycznej.....	255
10. WNIOSKI.....	257
11. OGRANICZENIA.....	258
12. Dyskusja.....	260
13. Bibliografia.....	263
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	272
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	281
ANEKS A.....	284
A.1. Strategie wyszukiwania.....	284

A.2. Parametry modelu 292

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASV	Asunaprewir (<i>Asunaprevir</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Marskość wątroby wyrównana / Podgrupa pacjentów z marskością wątroby (<i>Compensated Cirrhosis / Compensated Cirrhosis Patients</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>)
DA24	Schemat DCV + ASV stosowany przez 24 tygodnie
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>)
DC	Marskość wątroby niewyrównana / zdekompensowana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
DCV	Daklataswir (<i>Daclatasvir</i>)
DS12	Schemat DCV + SOF stosowany przez 12 tygodni
DSV	Dazabuwir (<i>DSVabuvir</i>)
ELTR	Europejski Rejestr Transplantacji Wątroby (<i>European Liver Transplant Registry</i>)

EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GE12	Schemat GZR/EBR stosowany przez 12 tygodni
GER16	Schemat GZR/EBR + RBV stosowany przez 16 tygodni
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GLE	Glekaprewir (<i>Glecaprevir</i>)
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GZR/EBR	Grazoprewir/elbaswir
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</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>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDV	Ledipaswir (<i>Ledipasvir</i>)
LS8 / LS12 / LS24	Schemat LDV/SOF stosowany przez 8 / 12 / 24 tygodnie
LSR	Schemat LDV/SOF + RBV stosowany przez 12 tygodni
LT	Przeszczep wątroby (<i>Liver Transplant</i>)
LY	Uzyskana lata życia (<i>Gained Life Years</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NC	Podgrupa pacjentów bez marskości wątroby (<i>Non-cirrhotic Patients</i>)
OBV/PTV/r	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (<i>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PegIFNα	Interferon pegylowany α
PegIFNα2a	Interferon pegylowany α -2a
PegIFNα2b	Interferon pegylowany α -2b
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PIB	Pibrentaswir (<i>Pibrentasvir</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>)
■	■
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
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)

SOF	Sofosbuwir (<i>Sofosbuvir</i>)
SPR12 / SPR24	Schemat SOF + PegIFN α + RBV stosowany przez 12 / 24 tygodnie
SR12 / SR16 / SR24	Schemat SOF + RBV stosowany przez 12 / 16 / 24 tygodnie
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
SVR12 / SVR 24	Trwała odpowiedź wirusologiczna w 12 / 24 tygodniu od zakończenia leczenia
TE	Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych (<i>Treatment Experienced Patients</i>)
TN	Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych (<i>Treatment Naive Patients</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time Trade Off</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)
2DR12	Schemat OBV/PTV/r + RBV stosowany przez 12 tygodni
3D8 / 3D12	Schemat OBV/PTV/r + DSV stosowany przez 8 / 12 tygodni
3DR12 / 3DR24	Schemat OBV/PTV/r + DSV + RBV stosowany przez 12 / 24 tygodnie

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Maviret® (glekaprewir / pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C; ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii za pomocą glekaprewiru i pibrentaswiru (GLE/PIB) oraz komparatorów.

Populację docelową w analizie ekonomicznej stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1–6, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV. Jako komparatory przyjęto wszystkie schematy leczenia refundowane w populacji docelowej w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłego WZW C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)* oraz nierefundowane, ale posiadające pozytywną ocenę Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wybór schematu leczenia zależy od genotypu wirusa oraz innych czynników, takich jak obecność marskości wątroby, wcześniejsze leczenie czy ocena ryzyka progresji choroby.

Genotyp HCV	Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	
GT1	GT 1a/b	Harvoni	LDV/SOF	8 / 12 / 24 tyg.
	GT 1a/b		LDV/SOF + RBV	12 tyg.
	GT 1a/b	Zepatier	GZR/EBR	12 tyg.
	GT 1a		GZR/EBR + RBV	16 tyg.
	GT 1a	Viekirax, Exviera	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 / 24 tyg.
	GT 1b		OBV/PTV/r + DSV	8 / 12 tyg.
	GT 1b	Daklinza	DCV + ASV	do 24 tyg.
GT2	Sovaldi	SOF + RBV	12–24 tyg.	
GT3	Sovaldi	SOF + RBV	24 tyg.	
		SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.	
	Daklinza	DCV + SOF	12 tyg.	

Genotyp HCV	Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Czas trwania terapii
GT4	Sovaldi	SOF + RBV	24 tyg.
		SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.
	Zepatier	GZR/EBR	12 tyg.
		GZR/EBR + RBV	16 tyg.
	Viekirax	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.
	GT5, GT6	Sovaldi	SOF + RBV
SOF + PegIFN α + RBV			12 / 24 tyg.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy wykorzystano dostarczony od Zamawiającego model 'Cost-effectiveness of AbbVie's next generation pan-genotypic hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment', który dostosowano do warunków polskich. W ramach przeprowadzonego dostosowania dokonano aktualizacji wartości parametrów określających skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, naturalnej progresji choroby, użyteczności stanów zdrowia, kosztów leczenia i stanów zdrowia oraz charakterystyki pacjentów. Ponadto dokonano niezbędnych modyfikacji, mających na celu spełnienie wymagań dla analiz HTA, takich jak uwzględnienie dodatkowej perspektywy, wyznaczenie ceny progowej, dostosowanie wartości stóp dyskontowych i progę opłacalności itp. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

Dane o efektywności i bezpieczeństwie przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia ustalono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania. Charakterystykę pacjentów z populacji docelowej oraz koszty stanów zdrowia określono na podstawie polskich źródeł danych. Wartości parametrów określających progresję choroby (w tym ryzyko zgonu) wyznaczono w oparciu o dane z odnalezionych badań i rejestrów.

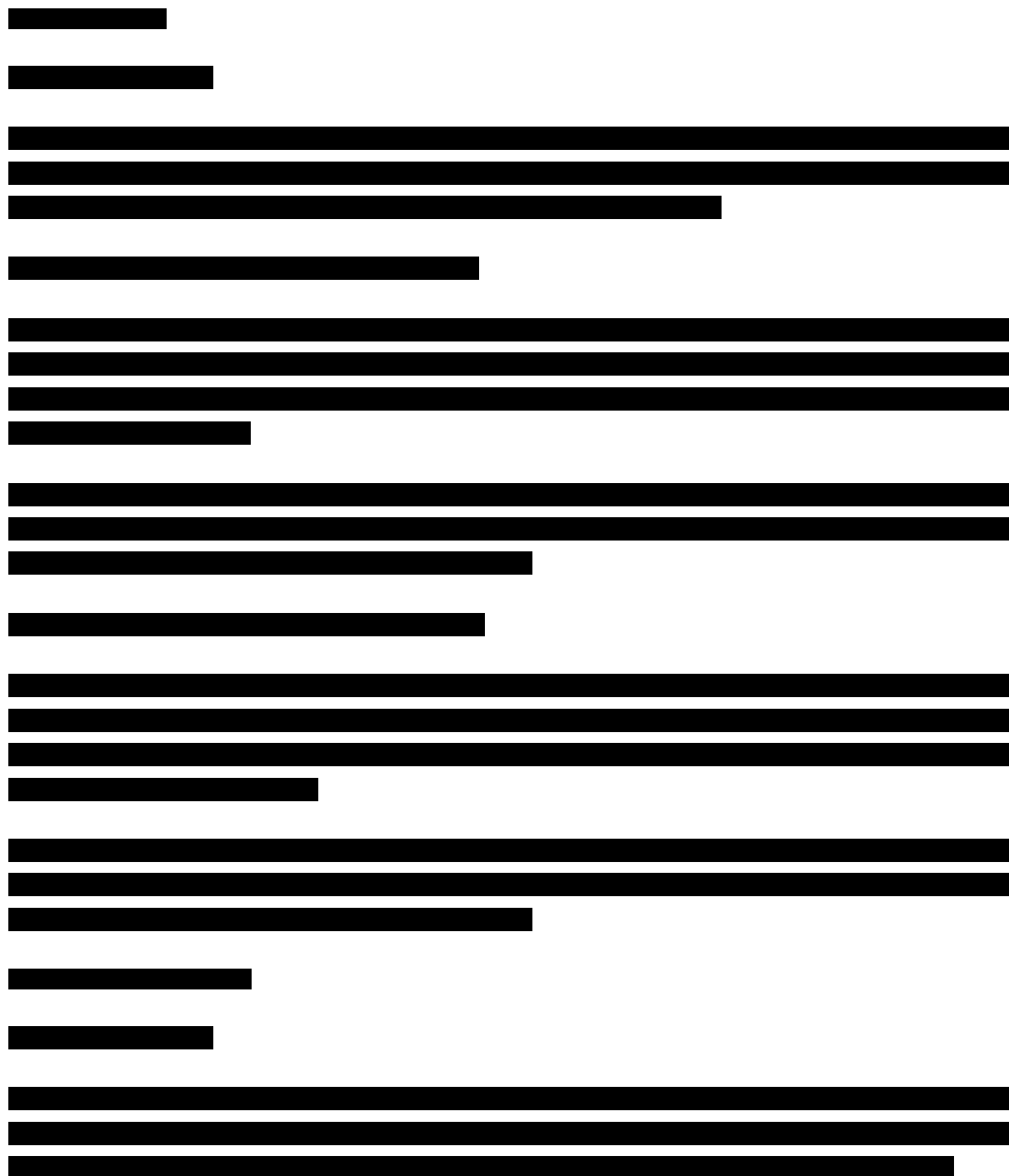
Cenę preparatu Maviret otrzymano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]. Ceny pozostałych leków określono na podstawie danych NFZ, danych z przetargów na zakup leków przez szpitale oraz na podstawie wykazu leków refundowanych w ramach programów lekowych. Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty diagnostyki i monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych oraz koszty stanów zdrowia. Ponieważ leczenie działań niepożądanych oraz koszt, wynikający z przebywania w danym stanie zdrowia, wymagają współpłacenia przez pacjentów za leki, analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na znaczną liczbę porównań w dokumencie analizy ekonomicznej zaprezentowano wyniki oceny opłacalności dla porównania terapii GLE/PIB vs produkt leczniczy oraz ogólne porównanie terapii GLE/PIB vs uśredniona terapia (dotyczy wyników analizy dla cen progowych). Na podstawie danych populacyjnych oraz odpowiednich założeń określono odsetki pacjentów, stosujących poszczególne schematy leczenia uwzględniające dany produkt i na tej podstawie dokonano uśrednienia wyników szczegółowych analizy. Wyniki dla szczegółowych porównań, uwzględniających różne czasy trwania terapii oraz szczegółowe podgrupy pacjentów, dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

Wyniki analizy wygenerowano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przedstawiono odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (CUR, CER), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki kliniczne i ekonomiczne dyskontowano odpowiednio 3,5% oraz 5,0% stopami dyskontowymi. Wartość progu opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 zł. Przedstawiono wyniki podstawowe oraz analiz wrażliwości (probabilistyczna i jednokierunkowa).

■ Wyniki



[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 containing multiple paragraphs of blacked-out 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 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]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Maviret (glekaprewir / pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

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 genotypach 1–6 (GT1-6 HCV), z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

Interwencja

Preparat Maviret złożony z glekaprewiru (GLE) / pibrentaswiru (PIB) w dawce 300 mg / 120 mg (3 tabletki 100 / 40 mg) podawany raz na dobę w schemacie zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego, tj. przez okres od 8 do 16 tygodni w zależności od charakterystyki pacjenta ze względu na genotyp, wcześniejsze leczenie oraz obecność marskości wątroby.

Komparatory

W zależności od podgrupy pacjentów (genotyp, wcześniejsze leczenie, poziom włóknienia) komparatorami w analizie są następujące schematy leczenia trwające od 8 do 24 tygodni:

- ledipaswir/sofosbuwir \pm rybawiryna,
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir \pm dazabuwir \pm rybawiryna (z wyjątkiem terapii ombitaswir/parytaprewir/rytonawir),
- grazoprewir/elbaswir \pm rybawiryna,
- daklataswir + asunaprewir,
- daklataswir + sofosbuwir,
- sofosbuwir \pm interferon pegylowany + rybawiryna.

Punkty końcowe

- odsetek pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR),
- lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (CUR, CER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B18.2) to długotrwała (>6 mies.) choroba, charakteryzująca się zmianami martwiczo zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV.

Zakażenie HCV odbywa się przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przenoszenia się wirusa.

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia. U części chorych (15–50%) dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez układ immunologiczny zakażonego. U pozostałych zakażenie przechodzi w formę przewlekłą (wg różnych szacunków u 50-80% pacjentów), która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem wirusa, prowadząc do stopniowego niszczenia tkanki wątroby. Zakażenie HCV wykrywane jest zwykle na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, najczęściej u pacjentów w wieku 30–50 lat.

Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV, jednak w ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat. Poszczególne genotypy cechuje specyficzny przebieg kliniczny zakażenia oraz odmienna częstość występowania w różnych rejonach geograficznych. 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.

Zapalenie wątroby, będące skutkiem przewlekłego zakażenia i ciągłego namnażania się wirusa w tkankach wątroby, prowadzi do stłuszczenia wątroby (w ok. połowie przypadków) oraz do rozwoju marskości wątroby (wyrównanej, jak i niewyrównanej) i raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*), które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentów. Marskość i niewydolność wątroby, będące wynikiem przewlekłego WZW C, często prowadzą do konieczności przeszczepu tego narządu.

Według najnowszych polskich danych epidemiologicznych uzyskanych w ramach projektu KIK/45 prowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny we współpracy ze Szwajcarią liczba osób przewlekle zakażonych wirusem HCV w Polsce wynosi około 165 tys., z czego tylko około 22,5% jest świadomych zakażenia. W latach 2015-2016 liczba nowo rozpoznanych przypadków zakażenia przekroczyła 4 tys. rocznie. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w Polsce dominują zakażenia spowodowane genotypem 1 wirusa, odpowiadające za około 85% przypadków zakażeń.

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu, zahamowanie lub cofnięcie się zmian histopatologicznych, redukcja ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inną osobę. Uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, którą ocenia się poprzez pomiar stężenia HCV RNA we krwi, jest miarą skuteczności terapii. Leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli po 12, rzadziej po 24 tyg. od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV RNA w surowicy krwi – tzw. trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, ang. *sustained virologic response*). W ostatnich latach standardem leczenia stały się terapie za pomocą leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct-acting antiviral agents*).

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

1.3. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą w analizie ekonomicznej stanowi terapia skojarzona z wykorzystaniem glekaprewiru / pibrentaswiru (GLE/PIB, preparat Maviret). GLE/PIB należy do grupy leków bezpośrednio działających na wirusy (DAA). Jedna tabletkę leku zawiera 100 mg glekaprewiru i 40 mg pibrentaswiru.

Zalecana dawka produktu Maviret to 300 mg/120 mg (trzy tabletki 100 mg/40 mg), przyjmowana doustnie raz na dobę z jedzeniem. Czas trwania terapii zależy od genotypu wirusa, stwierdzonej marskości wątroby oraz dotychczasowego leczenia i wynosi od 8 do 16 tygodni. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych grupach pacjentów

Genotyp HCV	Zalecany czas leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Pacjenci uprzednio nieleczeni		
GT1–6	8 tygodni	12 tygodni
Pacjenci, u których uprzednie leczenie PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV było nieskuteczne		
GT 1, 2, 4–6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

Genotyp HCV	Zalecany czas leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby		
GT1-6	≥12 tyg. (należy rozważyć terapię 16 tyg. u pacjentów z GT3 HCV uprzednio leczonych PegINF + RBV ± SOF lub SOF+RBV)	

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

1.4. Komparatory

Obecnie preparat Maviret nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Leczenie przewlekłego WZW C za pomocą innych leków finansowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

- B.2. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C (ICD-10 B 18.2) [3],
- B.71 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2) [4].

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez GLE/PIB [5]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obecnie zalecanymi schematami terapeutycznymi są terapie oparte na DAA. Wybór leku zależy od genotypu wirusa. Ponadto inne czynniki, takie jak obecność marskości wątroby, wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe czy ryzyko progresji choroby, wpływają na wybór czasu trwania terapii danym lekiem. Z tego powodu w zależności od podgrupy pacjentów komparatorami w analizie będą różne schematy leczenia.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną [5]. Spośród zalecanych przez wytyczne postępowania klinicznego w ramach obowiązujących programów lekowych dla pacjentów z WZW C w Polsce dostępne są terapie trwające od 8 do 24 tygodni oraz oparte na następujących lekach/schematach:

- ledipaswir/sofosbuwir (LDV/SOF) ± rybawiryna (RBV),
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (OBV/PTV/r) ± dazabuwir (DSV) ± rybawiryna (RBV) (z wyjątkiem terapii OBV/PTV/r),
- grazoprewir/elbaswir (GZR/EBR) ± rybawiryna (RBV),
- daklataswir (DCV) + asunaprewir (ASV),
- sofosbuwir (SOF) ± interferon pegylovany α (PegINF α) + rybawiryna (RBV),

Ponadto nie jest refundowany, ale otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT schemat daklataswir (DCV) + sofosbuwir (SOF) [6].

Szczegółowe zestawienie komparatorów oraz uwzględnionych schematów terapeutycznych znajduje się w rozdziale 2.4. Szczegółowy opis uzasadnienia wyboru komparatorów wraz z ich charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

W dalszej części rozdziału przedstawiono skróconą charakterystykę komparatorów, w ramach której zaznaczono podgrupy pacjentów, w których możliwe jest zastosowanie terapii przeciwwirusowej wraz ze wskazaniem czasu trwania terapii w warunkach polskich. W ramach skróconej charakterystyki opisano możliwe do stosowania schematy leczenia u chorych bez lub z wyrównaną marskością wątroby. Nie przedstawiono natomiast schematów, które nie mogą być stosowane u pacjentów nie należących do populacji docelowej, np. podgrupa chorych z marskością zdekompensowaną

Z uwagi na znaczną liczbę porównań uwzględnionych dla ocenianej interwencji względem komparatorów (GLE/PIB względem każdego z możliwych schematów stosowania komparatorów dla podgrup pacjentów wyróżnionych ze względu na genotyp wirusa, poziom włóknienia wątroby i/lub wcześniejsze leczenie) wyniki analizy przedstawiono w niniejszym dokumencie w sposób skumulowany dla porównań GLE/PIB vs LDV/SOF, OBV/PTV/r ± DSV, GZR/EBR, DCV (osobno z uwzględnieniem schematu DCV+ASV oraz DCV+SOF) oraz SOF (osobno dla schematów z SOF+RBV oraz SOF+PegIFNα+RBV). Wyniki dla pojedynczych porównań poszczególnych schematów przedstawiono w pliku obliczeniowym.

LDV/SOF ± RBV

LDV/SOF (preparat Harvoni) jest refundowany u chorych zakażonych GT1 i może być stosowany przez okres od 8 do 24 tygodni. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) czas trwania terapii u chorych z GT1 zależy od obecności marskości wątroby, wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego oraz ryzyka progresji choroby. Ponadto lek może być podawany w skojarzeniu z lub bez RBV [7].

Zalecana dawka produktu Harvoni to jedna tabletką, zawierająca 90 mg LDV i 400 mg SOF, raz na dobę. W schemacie z RBV jej dawka ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (< 75 kg = 1 000 mg i ≥ 75 kg = 1 200 mg).

Tabela 2.
Czas trwania terapii LDV/SOF ± RBV w programie lekowym

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
1	NC	LDV/SOF	8 lub 12 tygodni	terapia 8 tyg. do rozważenia u pacjentów wcześniej nieleczonych
1	CC	LDV/SOF+ RBV	12 tygodni	-
1	CC	LDV/SOF	24 lub 12 tygodni	terapia 12 tyg. do rozważenia w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia

OBV/PTV/r ± DSV ± RBV

OBV/PTV/r (preparat Viekirax) jest refundowany u chorych zakażonych GT1 lub GT4. U chorych z GT1 stosowany jest razem z DSV (preparat Exviera) z lub bez RBV, zaś u chorych z GT4 stosowany jest razem z RBV. W zależności od genotypu i podtypu wirusa, obecności marskości wątroby i wcześniejszego leczenia czas terapii może trwać od 8 do 24 tygodni [8], [9].

Rekomendowaną dawką produktów Viekirax i Exviera są dwie tabletki na dobę. Jedna tabletka preparatu Viekirax zawiera 12,5 mg / 75 mg / 50 mg OBV/PTV/r, zaś jedna tabletka preparatu Exviera zawiera 250 mg DSV.

Tabela 3.
Czas trwania terapii OBV/PTV/r ± RBV w programie lekowym

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
1a	NC	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 tygodni	-
1a	CC	OBV/PTV/r + DSV + RBV	24 tygodnie	-
1b	NC	OBV/PTV/r + DSV	8 lub 12 tygodni	terapia 8 tyg. do rozważenia u pacjentów wcześniej nieleczonych ^a
1b	CC	OBV/PTV/r + DSV	12 tygodni	-
4	NC, CC	OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni	-

a) zgodnie z ChPL z minimalnym do umiarkowanego włóknienia wątroby, wg zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów (PGE HCV) 2017 [10] z włóknieniem wątroby ≤ F2

GZR/EBR ± RBV

GZR/EBR (preparat Zepatier) jest refundowany u chorych zakażonych GT1 lub GT4. Czas trwania terapii produktem leczniczym Zepatier wynosi 12 tygodni, przy czym u wybranych pacjentów można rozważyć jego wydłużenie do 16 tygodni [11].

Rekomendowana dawka produktu Zepatier to jedna tabletka (100 mg GZR i 50 mg EBR) raz na dobę. W przypadku stosowania schematu z RBV jej dawka w badaniach klinicznych była ustalana na podstawie masy ciała pacjenta (< 66 kg = 800 mg, 66-80 kg = 1 000 mg, 81-105 kg = 1200 mg, > 105 kg = 1 400 mg).

Tabela 4.
Czas trwania terapii GZR/EBR ± RBV w programie lekowym

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
1a	NC, CC	GZR/EBR	12 tygodni	-
1a	NC, CC	GZR/EBR + RBV	16 tygodni	do rozważenia zamiast terapii 12 tyg. ^a
1b	NC, CC	GZR/EBR	12 tygodni	-
4	NC, CC	GZR/EBR	12 tygodni	-
4	NC, CC	GZR/EBR + RBV	16 tygodni	do rozważenia zamiast terapii 12 tyg. ^b

a) u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru; b) u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml

DCV + ASV

Terapia za pomocą schematu DCV (preparat Daklinza) + ASV jest refundowana u chorych zakażonych GT1b. Zgodnie z zaleceniami PGE HCV 2017 [10] schemat ten jest rekomendowany do stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych i bez marskości wątroby. Zgodnie z treścią programu lekowego oraz ChPL nie ma takiego ograniczenia zaś kryterium decydującym o rozpoczęciu leczenia jest genotyp wirusa [4].

DCV w ramach programu stosuje się w dawce 1 tabletki 60 mg podawana raz dziennie w skojarzeniu z ASV w dawce 1 tabletki 100 mg podawana 2 razy dziennie.

Tabela 5.
Czas trwania terapii DCV + ASV w programie lekowym

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
1b	NC, CC	DCV + ASV	24 tygodnie	-

DCV + SOF

Schemat DCV (Daklinza) + SOF (Sovaldi) nie jest obecnie dostępny dla pacjentów w ramach programu lekowego. Otrzymał on pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT do stosowania w populacji chorych zakażonych GT3 oraz bez marskości wątroby [6].

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność schematu DCV + SOF wynosiła odpowiednio 60 mg i 400 mg podawane raz dziennie. Analogiczna dawka DCV do stosowania w tym schemacie podawana jest przez ChPL dla produktu Daklinza [12].

Tabela 6.
Czas trwania terapii DCV + SOF w programie lekowym (zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT)

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
3	NC	DCV + SOF	12 tygodni	-

SOF ± PegIFN α + RBV

Schematy leczenia oparte na SOF (preparat Sovaldi, stosowany w skojarzeniu z RBV \pm PegIFN α) jest refundowany u chorych zakażonych wirusem HCV o genotypach od 2 do 6. SOF stosowany jest z RBV lub RBV i PegIFN. Czas trwania leczenia wynosi od 12 do 24 tygodni [13].

Zalecana dawka SOF to jedna tabletki 400 mg raz na dobę. Dawkowanie RBV w schematach z SOF ustalana jest w zależności od masy ciała (< 75 kg = 1 000 mg i \geq 75 kg = 1 200 mg). Dawka PegIFN α wynosi 180 μ g podawana raz w tygodniu (dla PegIFN α -2a) lub w zależności od masy ciała pacjenta (dla PegIFN α -2b).

Tabela 7.
Czas trwania terapii SOF ± PeglNF + RBV w programie lekowym

Genotyp	Marskość	Schemat	Czas leczenia	Uwagi
2	NC, CC	SOF + RBV	12–24 tygodnie	terapia > 12 tyg. (do 24 tyg.) do rozważenia ^a
3	NC, CC	SOF + RBV	24 tygodnie	-
3	NC, CC	SOF + PeglNF + RBV	12–24 tygodnie	terapia > 12 tyg. (do 24 tyg.) do rozważenia ^a
4, 5, 6	NC, CC	SOF + RBV	24 tygodnie	tylko u pacjentów niekwalifikujących się lub nietolerujących PeglNF α
4, 5, 6	NC, CC	SOF + PeglNF + RBV	12–24 tygodnie	terapia > 12 tyg. (do 24 tyg.) do rozważenia ^a

a) u pacjentów, u których występuje jeden lub kilka czynników historycznie powiązanych z mniejszymi odsetkami odpowiedzi na terapię oparte na interferonie

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Ze względu na przewlekły charakter analizowanej jednostki chorobowej oraz występowanie powikłań (marskość zdekompensowana, rak wątrobowokomórkowy) generujących wysokie koszty leczenia w okresie całego życia chorego analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model *'Cost-effectiveness of AbbVie's next generation pan-genotypic hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment'*, który w dalszej części nazywany jest modelem oryginalnym lub modelem dostosowanym. W ramach dostosowania pliku obliczeniowego do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów, określających skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, ryzyko progresji choroby, koszty i użyteczności stanów zdrowia oraz charakterystykę pacjentów z przewlekłym WZW C w Polsce. Ponadto wprowadzono niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [14], takie jak uwzględnienie dodatkowej perspektywy, wyznaczenie ceny progowej itp. Dodano także arkusze, na których wygenerowane zostały szczegółowe wyniki analizy. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowej za pomocą GLE/PIB oraz technologii alternatywnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej analizy w warunkach polskich. Skuteczność poszczególnych schematów leczenia określono dla pacjentów z danym genotypem choroby (od 1 do 6, dodatkowo dane dla genotypów 5 i 6 skumulowano ze względu na niewielką ilość danych). Ponadto, ze względu na różny czas trwania terapii za pomocą GLE/PIB w zależności od poziomu włóknienia wątroby oraz wcześniejsze leczenie, wyróżniono w obrębie genotypów 1, 2, 4 oraz 5-6 populacje chorych bez

marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. W przypadku chorych zakażonych HCV o genotypie 3 uwzględniono, oprócz obecności marskości, podgrupy pacjentów wcześniej nieleczonych bądź po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. W analizie bezpieczeństwa częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono osobno dla każdego schematu leczenia niezależnie od genotypu wirusa.

Głównym punktem końcowym, oceniającym skuteczność terapii przeciwwirusowej w badaniach klinicznych, jest uzyskanie SVR po 12 tygodniach od jej zakończenia. Jest to tzw. zastępczy punkt końcowy, bowiem opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych. W świetle wytycznych organizacji EMA i FDA odnośnie projektowania i przeprowadzania badań klinicznych dla leków przeciwwirusowych w leczeniu WZW C, wykorzystanie tego parametru do wnioskowania odnośnie efektywności klinicznej należy uznać za uzasadnione [15, 16].

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego z dostosowaniem skuteczności interwencji ocenianej z technologiami opcjonalnymi (za wyjątkiem porównania 8-tygodniowej terapii GLE/PIB vs 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u osób zakażonych GT2 HCV). Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem większości opcji przeprowadzone zostało na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. Jakościowe zestawienie uśrednionych wyników odnalezionych badań dla poszczególnych technologii wskazuje, że terapia GLE/PIB posiada porównywalną skuteczność do najefektywniejszych technologii lekowych dostępnych w warunkach polskich:

- u chorych zakażonych GT1 HCV, niezależnie od obecności marskości wątroby, schematy GLE/PIB prowadziły do uzyskania SVR12 u 99% badanych, podczas gdy skuteczność poszczególnych technologii referencyjnych wahała się w zakresie od 87% do 99%,
- u chorych zakażonych GT2 HCV uśrednione prawdopodobieństwo SVR12 wynosiło 98% w przypadku terapii GLE/PIB oraz 91–95% u chorych leczonych w oparciu o połączenie SOF z RBV,
- u chorych zakażonych GT3 HCV skuteczność schematów GLE/PIB mieściła się w zakresie od 95-97%, natomiast w przypadku terapii alternatywnych wynosiła 85-98%,
- u chorych zakażonych GT4 HCV bez marskości wątroby schemat GLE/PIB umożliwił uzyskanie SVR12 u 93% chorych w porównaniu z 82–97% chorych leczonych z zastosowaniem technologii referencyjnych, zaś u chorych z wyrównaną marskością wątroby schemat GLE/PIB umożliwił uzyskanie SVR12 u wszystkich poddanych leczeniu w porównaniu z 88-96% pacjentów leczonych terapiami alternatywnymi,
- u chorych zakażonych rzadkimi postaciami HCV (GT5 i GT6 HCV) niemal wszyscy otrzymujący leczenie GLE/PIB uzyskali SVR12.

Wyniki porównania pośredniego bez dostosowania opracowanego w ramach analizy klinicznej stanowią potwierdzenie korzystnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz po przeszczepieniu nerki/wątroby. W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono szczegółowej oceny opłacalności w tych populacjach. Jak wynika z danych zebranych w ramach rejestru EpiTer-2 [17, 18] wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce, choroby nerek występują u około 4,2% leczonych przeciwwirusowo, zaś stan po przeszczepie wątroby dotyczy co najwyżej 4,7% pacjentów. Analogiczne dane z rejestru Władysław 2016 [19] wskazują na niewydolność nerek u jedynie 2% leczonych przeciwwirusowo. Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby wskazanie odsetka pacjentów po przeszczepieniu nerki wśród leczonych przeciwwirusowo w Polsce. Można przypuszczać, że liczba takich pacjentów jest również niewielka.

Jak wskazują wyniki analizy klinicznej, 12-tygodniowa terapia GLE/PIB w obu wymienionych wyżej podgrupach pacjentów prowadzi do uzyskania SVR12 u 98% leczonych, zaś skuteczność terapii alternatywnych wynosi od 89% do 100% w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz od 67% do 100% w populacji chorych po przeszczepieniu wątroby. Należy mieć jednak na uwadze, że dla części z komparatorów dane te uzyskano na podstawie wyników leczenia niewielkiej grupy chorych (< 10 osób). W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono wyników oceny opłacalności w tych podgrupach.

W świetle przytoczonych wyników analizy efektywności klinicznej w celu zobrazowania wpływu zaobserwowanych różnic w wynikach klinicznych porównanych terapii na wyniki ich opłacalności zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

Z uwagi na bardzo dużą liczbę porównań w analizie wnioskowanie o opłacalności ocenianej interwencji może być utrudnione, gdyż znaczna liczba dostępnych wyników utrudnia ich właściwą interpretację. O ile w ramach analizy klinicznej przedstawienie wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla każdego z rozważanych schematów leczenia nie wyklucza możliwości ich właściwej interpretacji, o tyle w przypadku analizy ekonomicznej zaprezentowanie wyników dla każdego z możliwych porównań (GLE/PIB względem każdego z alternatywnych schematów stosowania komparatorów) z dodatkowym wyróżnieniem podgrup pacjentów ze względu na genotyp wirusa, poziom włóknienia wątroby i/lub wcześniejsze leczenie spowodowałoby wygenerowanie bardzo dużej liczby niejednokrotnie niejednoznacznych wyników o różnej interpretacji (opłacalność, brak opłacalności, dominacja, zdominowanie). W takim przypadku podjęcie właściwej decyzji o opłacalności leku względem technologii opcjonalnych byłoby niemożliwe.

Z tego względu w ramach niniejszego dokumentu zaprezentowane zostały wyniki dla porównania GLE/PIB względem interwencji opcjonalnych w skumulowanej formie. Zrezygnowano natomiast z prezentowania wyników dla pojedynczych porównań poszczególnych schematów – te są dostępne w załączonym pliku obliczeniowym. Kumulacja wyników polegała na przygotowaniu porównań GLE/PIB vs produkt leczniczy: LDV/SOF, OBV/PTV/r ± DSV, GZR/EBR, DCV + ASV, DCV + SOF, SOF + RBV oraz SOF + PegINF α + RBV w najszerszej populacji pacjentów, w której można zastosować porównane leki, bez wyróżnienia jakichkolwiek podgrup pacjentów w jej obrębie.

W przypadku leków, które mogą być stosowane przez różny czas lub w różnych terapiach skojarzonych w zależności od charakterystyki pacjenta (np. preparat Maviret u chorych z HCV GT1 może być stosowany przez 8 lub 12 tygodni w zależności od obecności marskości wątroby) na podstawie dostępnych danych populacyjnych oraz odpowiednich założeń do każdego z możliwych schematów przypisano odpowiednie wagi i wyznaczono średnie wyniki w obrębie rozważanej populacji chorych. Ponadto, biorąc pod uwagę udziały poszczególnych komparatorów w rynku, oceniono opłacalność terapii preparatem Maviret względem uśrednionej terapii wszystkimi interwencjami opcjonalnymi w całej populacji docelowej analizy, przy uwzględnieniu szczegółowych wyników dla cen progowych.

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 dostarczony przez Zamawiającego model 'Cost-effectiveness of AbbVie's next generation pan-genotypic hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment', który odpowiednio dostosowano do warunków polskich. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim 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, ang. *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.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [14], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań, które pozwalałyby na wykazanie wyższości ocenianej interwencji względem komparatorów (dane o efektywności przedstawiono w rozdz. 3.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [14], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

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

Wytyczne AOTMiT rekomendują wykonanie analizy kosztów-użyteczności i analizy kosztów-efektywności jednocześnie, a w analizie kosztów-efektywności efekty zdrowotne powinny być przedstawione pod postacią zyskanych lat życia (LYG, ang. *life years gained*). [5] Zgodnie z przytoczonymi zaleceniami wyniki opracowanej analizy ekonomicznej obejmują zestawienie wyników LYG dla porównanych interwencji oraz wyniki w zakresie ICER, CER i cen progowych uzyskanych w odniesieniu do nich analogicznie jak w przypadku QALY. W dokumencie analizy przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy kosztów-efektywności dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

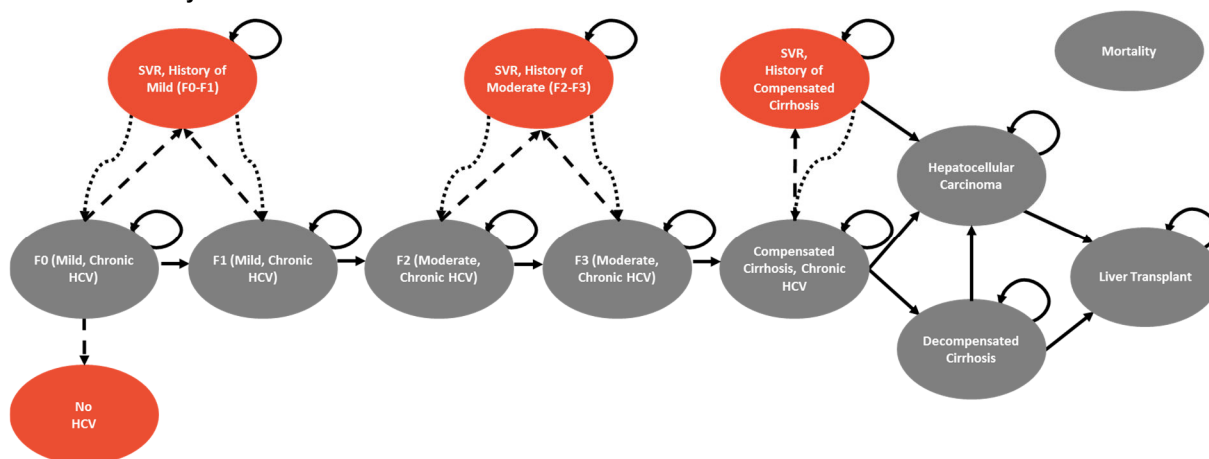
2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny (*'Cost-effectiveness of AbbVie's next generation pan-genotypic hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment'*). Dostosowany model jest kohortowym modelem Markowa, złożonym ze stanów odzwierciedlających kolejne stadia zaawansowania choroby (progresja zwłóknienia wątroby oraz występowanie powikłań). Do każdego ze stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przypisane zostały odpowiednie koszty i efekty zdrowotne. Model opracowano w programie MS Excel®.

W modelu pacjenci mogą rozpocząć leczenie w jednym z pięciu stanów zdrowia związanych z zaawansowaniem włóknienia wątroby: od F0 do F4. Następnie, zgodnie z odpowiednimi wartościami prawdopodobieństw obliczonymi na podstawie dostępnych danych klinicznych, pacjenci pozostają w tym stanie bądź przechodzą do kolejnych stanów. W modelu uwzględniono dożywotni horyzont

czasowy przy długości cyklu, wynoszącej 1 rok. Dodatkowo w modelu uwzględniono występowanie następujących powikłań: niewyrównana marskość wątroby (DC, ang. *decompensated cirrhosis*), rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) oraz przeszczep wątroby (LT, ang. *liver transplant*). W modelu założono, że u pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (SVR) nie następuje progresja choroby, za wyjątkiem możliwości wystąpienia HCC u osób z CC. Ponadto u pacjentów w stanach zdrowia związanych z SVR możliwe jest ponowne zakażenie wirusem HCV – następuje wtedy powrót do jednego ze stanów zdrowia od F0 do F4 (tego samego jak przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie). W każdym cyklu modelu możliwe jest przejście pacjenta do stanu *Zgon (Mortality)*, będącego stanem pochłaniającym. Ponadto w oryginalnym modelu uwzględniono możliwość uzyskania remisji spontanicznej ze stanu zdrowia 'F0 (Mild, Chronic HCV)'. W ramach dostosowania modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo takiego zdarzenia wynosi 0.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu



Warto zaznaczyć, że struktura modelu wykorzystanego w obliczeniach niniejszej analizy jest zbliżona do struktury innych modeli wykorzystanych w analizach ekonomicznych ocenionych w ostatnich latach przez AOTMiT [20–27], biorąc pod uwagę uwzględnione stany zdrowia oraz możliwości przejść między nimi.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

Zgodnie z przyjętą metodyką w dokumencie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii preparatem Maviret vs produkt leczniczy (tj. Harvoni, Viekirax \pm Exviera, Zepatier, Daklinza, Sovaldi). W zależności od porównania wyjściowa kohorta pacjentów jest zgodna z populacją, w której zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami finansowania leczenia

przeciwwirusowego można zastosować interwencję alternatywną (każdorazowo preparat Maviret jest zarejestrowany do stosowania w populacji szerszej).

Tabela 8.
Populacja docelowa dla porównań Maviret vs produkt leczniczy

Porównanie	Kohorta w modelu
Maviret vs Harvoni	Genotyp 1
Maviret vs Viekirax/Exviera	Genotyp 1 i 4
Maviret vs Zepatier	Genotyp 1 i 4
Maviret vs Daklinza	Daklinza z ASV – genotyp 1 Daklinza z SOF – genotyp 3, dodatkowo bez CC
Maviret vs Sovaldi	Schemat SOF+RBV: - genotyp 2 do 6 Schemat SOF + PegIFN α + RBV – genotyp 3 do 6

W przypadku szczegółowych porównań terapii opartych na GLE/PIB względem uwzględnionych komparatorów (wyniki dostępne w pliku obliczeniowym analizy) wyjściowe kohorty pacjentów zostały odpowiednio zawężone do subpopulacji pacjentów wyróżnionych ze względu na genotyp wirusa, obecność marskości wątroby oraz - dla niektórych porównań - wcześniejsze leczenie zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami finansowania leczenia przeciwwirusowego (rozd. 1.4, 2.4).

2.4. Porównywane interwencje

Komparatory w analizie ekonomicznej zostały wybrane zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [1] oraz zapisami obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C w Polsce. Terapia każdym z rozważanych komparatorów uwzględnia zastosowanie co najmniej jednego leku z grupy DAA. Wybór schematu leczenia zależy od genotypu wirusa oraz innych czynników, warunkujących możliwość zastosowania poszczególnych terapii (rozd. 1.4). W poniższej tabeli zestawiono wszystkie komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej dla poszczególnych podgrup pacjentów wyróżnionych w populacji docelowej ze względu na genotyp wirusa HCV. Dodatkowo dla każdego z opcjonalnych schematów leczenia w populacji docelowej wskazano lek (ew. leki) z grupy DAA w nim stosowany, względem którego dokonane zostało skumulowane porównanie opłacalności preparatu Maviret w niniejszym dokumencie (zgodnie z uzasadnieniem z rozdz. 1.5).

Tabela 9.
Zestawienie komparatorów dla GLE/PIB uwzględnionych w niniejszej analizie

Genotyp HCV	Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Skrót	
GT1	GT 1a/b	Harvoni	LDV/SOF	8 / 12 / 24 tyg.	LS8 ^a / LS12 / LS24 ^b
	GT 1a/b		LDV/SOF + RBV	12 tyg.	LSR12
	GT 1a/b	Zepatier	GZR/EBR	12 tyg.	GE12
	GT 1a		GZR/EBR + RBV	16 tyg.	GER16

Genotyp HCV	Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Czas trwania terapii	Skrót
GT 1a	Viekirax, Exviera ^d	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 / 24 tyg.	3DR12 ^c / 3DR24 ^b
		OBV/PTV/r + DSV	8 / 12 tyg.	3D8 ^a , 3D12
GT 1b	Daklinza	DCV + ASV	do 24 tyg.	DA24
GT2	Sovaldi	SOF + RBV	12–24 tyg.	SR12 / SR16 / SR24
GT3	Sovaldi	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
		SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24
	Daklinza	DCV + SOF	12 tyg.	DS12 ^c
GT4	Sovaldi	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
		SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24
	Zepatier	GZR/EBR	12 tyg.	GE12
		GZR/EBR + RBV	16 tyg.	GER16
	Viekirax	OBV/PTV/r + RBV	12 tyg.	2DR12
GT5, GT6	Sovaldi	SOF + RBV	24 tyg.	SR24
		SOF + PegIFN α + RBV	12 / 24 tyg.	SPR12 / SPR24

a) tylko w podgrupie chorych bez marskości oraz wcześniej nieleczonych;

b) tylko w podgrupie chorych z marskością wątroby;

c) tylko w podgrupie chorych bez marskości wątroby;

d) z uwagi na to, że produkty Viekirax i Exviera są wytwarzane przez tego samego Producenta, terapie tymi lekami (stosowanymi pojedynczo lub w skojarzeniu) rozważano wspólnie

Zgodnie z przyjętą metodyką skumulowanej prezentacji wyników analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 1.5) w niniejszym dokumencie przedstawiono:

- wyniki oceny opłacalności dla porównań Maviret vs produkt leczniczy (ew. grupa preparatów): Harvoni, Zepatier, Viekirax ± Exviera, Daklinza oraz Sovaldi, przy czym wyniki dla leku opcjonalnego odpowiadają odpowiednio uśrednionym wynikom dla poszczególnych schematów uwzględniających jego zastosowanie,
- wyniki oceny opłacalności dla porównania Maviret vs uśredniona terapia z zastosowaniem wszystkich komparatorów (analiza cen progowych), gdzie dodatkowo szczegółowym wynikiem dla poszczególnych produktów przypisano odpowiednie wagi.

W celu dokonania przytoczonych wyżej uśrednień konieczne było wykorzystanie danych populacyjnych (dotyczących genotypu wirusa, poziomu włóknienia, wcześniejszego leczenia) oraz dotyczących rozpowszechnienia leków w obrębie chorych z danym genotypem i rozpowszechnienia możliwych schematów leczenia z zastosowaniem danego leku w obrębie grupy pacjentów stosujących ten lek.

Szczegółowy opis danych populacyjnych znajduje się w rozdz. 3.1, zaś dane dotyczące udziałów leków i schematów leczenia zebrano w kolejnym rozdziale (2.5).

2.5. Udziały leków i schematów leczenia

Dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych leków oraz schematów leczenia z ich zastosowaniem były konieczne do przeprowadzenia obliczeń dla porównania Maviret vs produkt leczniczy (ew. grupa preparatów): Harvoni, Zepatier, Viekirax ± Exviera, Daklinza oraz Sovaldi oraz Maviret vs uśredniona terapia z zastosowaniem wszystkich komparatorów. Szczegółowe dane w tym zakresie zostały zebrane w ramach opracowanej analizy wpływu na budżet [28] lub obliczone na podstawie danych z rejestru EpiTer-2.

Oprócz danych pochodzących z analizy BIA w obliczeniach analizy ekonomicznej wykorzystano dodatkowo wstępne dane z rejestru EpiTer-2, na podstawie których określono udziały schematów leczenia oraz alternatywne udziały leków w populacji docelowej.

2.5.1. Udziały schematów leczenia

Zgodnie z odpowiednimi ChPL (rozdz. 1.4) w wybranych podgrupach pacjentów istnieje możliwość zastosowania więcej niż jednego schematu leczenia danym lekiem, w zależności od charakterystyki pacjenta. Poniżej zestawiono dane dotyczące udziału poszczególnych schematów leczenia w obrębie danego leku. Tam gdzie było to możliwe, udziały schematów oszacowano na podstawie danych z rejestru EpiTer-2. W pozostałych przypadkach, przyjmowano założenia jak w analizie BIA.

Harvoni

Zgodnie z ChPL dla preparatu Harvoni [7] u chorych z GT1 oraz bez marskości obecnie i wcześniej nieleczonych możliwa jest terapia za pomocą dwóch schematów (LS8, LS12). U chorych z GT1 oraz marskością wątroby możliwa jest terapia za pomocą trzech schematów (LS12, LS24, LSR12).

Na podstawie danych z rejestru EpiTer-2 wiadomo, że w grupie 592 pacjentów z GT1 leczonych za pomocą Harvoni, 52 osoby stosują terapię schematem LS8. Po uwzględnieniu danych populacyjnych (rozdz. 3.1) wiadomo, że spośród 592 osób 143 należą do podgrupy chorych wcześniej nieleczonych i bez marskości. Oznacza to, że udział schematu LS8 wynosi 36,5% w tej podgrupie chorych.

Tabela 10.
Udziały schematów leczenia dla preparatu Harvoni – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2

Genotyp	Marskość	Wcześniejsze leczenie	Schematy leczenia preparatem Harvoni i ich udziały
1	NC	nieleczeni	LS8:36,5% LS12: 63,5%
1	NC	leczeni	LS12: 100%
1	CC	nieleczeni, leczeni	LS12: 0% LS24: 0% LSR12: 100%

Viekirax, Exviera

Zgodnie z ChPL dla preparatów Viekirax [8] oraz Exviera [9] u chorych z GT1b bez marskości oraz wcześniej nieleczonych możliwa jest terapia za pomocą dwóch schematów (3D8, 3D12). W pozostałych podgrupach leczenie prowadzone jest za pomocą jednego określonego schematu. W obliczeniach przyjęto, że udział pomiędzy terapię 8 i 12 tygodniową jest taki sam jak w przypadku Harvoni – przyjęcie takiego założenia uzasadniają zbliżone kryteria kwalifikacji do terapii 8 tygodniowej dla obu leków.

Tabela 11.
Udziały schematów leczenia dla preparatów Viekirax i Exviera – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2

Genotyp	Marskość	Wcześniejsze leczenie	Schematy leczenia preparatami Viekirax i/lub Exviera i ich udziały
1a	NC	nieleczeni, leczeni	3DR12: 100%
1a	CC	nieleczeni, leczeni	3DR24: 100%
1b	NC	nieleczeni	3D8: 36,5% 3D12: 63,5%
1b	NC	nieleczeni	3D12: 100%
1b	CC	nieleczeni, leczeni	3D12: 100%
4	NC, CC	nieleczeni, leczeni	2DR12: 100%

Zepatier

Zgodnie z ChPL dla preparatu Zepatier [11] w populacji chorych z GT1a oraz GT4 możliwe jest dodanie RBV oraz wydłużenie terapii do 16 tygodni (zob. Tabela 4). Zgodnie z przyjętym w analizie BIA założeniem, schemat 16-tygodniowy nie jest stosowany.

Tabela 12.
Udziały schematów leczenia dla preparatu Zepatier – dane z analizy BIA

Genotyp	Marskość	Wcześniejsze leczenie	Schematy leczenia preparatem Zepatier i ich udziały
1a	NC, CC	nieleczeni, leczeni	GE12: 100% GER16: 0%
1b	NC, CC	nieleczeni, leczeni	GE12: 100%
4	NC, CC	nieleczeni, leczeni	GE12: 100% GER16: 0%

Daklinza

Zgodnie z zapisem programu lekowego B.71 [4] oraz rekomendacjami PGE HCV 2017 [10] jedynym rozważanym schematem leczenia za pomocą DCV jest DA24 stosowany u chorych z GT1b.

Tabela 13.
Udziały schematów leczenia dla preparatu Daklinza – dane z analizy BIA

Genotyp	Marskość	Wcześniejsze leczenie	Schematy leczenia preparatem Daklinza i ich udziały
1b	NC, CC	nieleczeni, leczeni	DA24: 100%

Sovaldi

Zgodnie z ChPL dla preparatu Sovaldi u chorych z GT2 możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej z RBV przez okres 12 do 24 tygodni (w analizie rozważono SR12, SR16 lub SR24). W populacji chorych z GT3 do GT6 możliwe jest leczenie za pomocą jednego z trzech schematów.

Na podstawie danych z rejestru EpiTer-2 określono, że w grupie 143 chorych z GT3 dla których dostępne były dane, 95 z nich (tj. 66,4%) leczonych jest za pomocą schematu SPR12, zaś pozostali za pomocą schematu SR24.

Tabela 14.
Udziały schematów leczenia dla preparatu Sovaldi – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2

Genotyp	Marskość	Wcześniejsze leczenie	Schematy i udziały
2	NC, CC	nieleczeni, leczeni	SR12: 100% SR16: 0% SR24: 0%
3	NC, CC	nieleczeni, leczeni	SPR12: 66,4% SR12: 0% SR24: 33,6%
4, 5 i 6	NC, CC	nieleczeni, leczeni	SPR12: 100% SR12: 0% SR24: 0%

Podsumowanie

Powyższe dane są wykorzystywane w celu oszacowania wyników dla porównania Maviret vs produkt leczniczy. Na ich podstawie dla każdego schematu w obrębie leku przypisane są odpowiednie wagi.

2.5.2. Udziały leków

Dane z analizy BIA

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące udziału poszczególnych leków w populacji pacjentów zakażonych HCV o danym genotypie.

Tabela 15.
Udziały leków w populacji docelowej – dane z analizy BIA

Genotyp	Harvoni	Viekirax, Exviera	Zepatier	Daklinza	Sovaldi
1a	51,28%	48,72%	0,00%	-	-
1b	41,10%	55,73%	0,00%	3,17% (z ASV)	-
2	-	-	-	-	100%
3	-	-	-	0,00% (z SOF) ^d	66,43% / 33,57% ^a
4	-	42,60% ^c	0,00%	-	57,40% ^b
5 i 6	-	-	-	-	100% ^b

a) SOF + PegIFN + RBV / SOF + RBV; b) schemat SOF + PegIFN + RBV; c) tylko Viekirax; d) nierefundowany – posiada pozytywną rekomendację Prezesa AOTMIT

Dane z rejestru EpiTer-2 [17, 18]

W pierwszej z dostępnych publikacji były dostępne dane wskazujące na udziały leków Harvoni oraz Viekirax i Exviera u chorych z GT1. Przyjęto upraszczające założenie, że udziały te odpowiadają udziałom tych leków w populacji chorych z GT1a. Dane dotyczące rozpowszechnienia preparatów Harvoni i Viekirax (bez rozróżniania poszczególnych schematów, w jakich były stosowane) w rejestrze EpiTer-2 w populacji GT1 oraz określone na ich podstawie udziały tych leków w rynku w populacji z GT1a zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Preparatu stosowane w populacji GT1a – struktura zużycia (odsetki pacjentów)

Preparat	Liczba pacjentów ^a	Udział preparatu
Harvoni	592	26,09%
Viekirax + Exviera	1667	73,91%

a) dane dla pacjentów z GT1

W drugiej z dostępnych publikacji przedstawiono dane z populacji pacjentów z GT1b. Dane dotyczące stosowania wyróżnionych interwencji w populacji pacjentów z GT1b oraz określone na tej podstawie udziały tych leków w rynku w populacji z GT1b zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Preparatu stosowane w populacji GT1b – struktura zużycia (odsetki pacjentów)

Preparat/schemat	Liczba pacjentów	Udział preparatu/schematu
Viekirax + Exviera	1025	74,44%
Harvoni	316	22,95%
Daklinza (z ASV)	36	2,61%

W przypadku populacji pacjentów z genotypem 4 dane z rejestru EpiTer-2 obejmowały liczbę pacjentów z genotypem 4 wirusa oraz liczbę pacjentów leczonych preparatem Viekirax. Przyjęto, że pozostali pacjenci leczeni są z wykorzystaniem preparatu Sovaldi jako jedyne alternatywnego leku

możliwego do zastosowania w ramach programu lekowego. Dane uzyskane z rejestru EpiTer-2 oraz określona na ich podstawie określono udziały w rynku preparatów stosowanych w populacji pacjentów z genotypem 4 wirusa zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Preparaty stosowane w populacji GT4 – struktura zużycia (odsetki pacjentów)

Preparat	Liczba pacjentów	Udział preparatu
Viekirax	75	90,36%
Sovaldi	8 ^a	9,64%

a) 83 (populacja z genotypem 4) – 75 (populacja z genotypem 4 wirusa leczona preparatem Viekirax) = 8 osób

Podsumowanie

Powyższe dane są wykorzystywane w celu oszacowania wyników (analiza cen progowych) dla porównania Maviret vs uśredniona terapia. W wariancie podstawowym zdecydowano się na wykorzystanie danych z analizy BIA. Dane z rejestru EpiTer-2 wykorzystano w obliczeniach analizy wrażliwości.

2.6. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

Ponieważ leczenie przewlekłego WZW C jest finansowane w ramach programu lekowego, koszty leków przeciwwirusowych ponoszone są przez płatnika publicznego. Współpłacenie świadczeniobiorcy za leki w niniejszej analizie następuje w przypadku kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów związanych z aktualnym stanem zdrowia.

2.7. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 70-letnim technicznym horyzoncie czasowym, który można uznać za tożsamy z horyzontem dożywotnym (na podstawie zgromadzonych danych obliczono, że średni wiek w ocenianej populacji wynosi 55 lat, patrz rozdz. 3.1.4).

WZW C jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, której skutki i powikłania (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) są obecne przez całe życie chorego. Powikłania te występują przede wszystkim u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR. Różnice w skuteczności terapii będą się zatem przekładać zarówno na stan zdrowia, długość życia (wyższa śmiertelność w przypadku ciężkich powikłań), jak i koszty leczenia niektórych powikłań (DC, HCC, LT). Uzasadnionym wydaje się więc przyjęcie dożywotnego horyzontu czasowego analizy. Horyzont ten jest też zalecany przez polskie wytyczne AOTMiT [5].

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość zmiany uwzględnionej długości horyzontu czasowego analizy na dowolną wybraną przez użytkownika liczbę lat z przedziału 10-70 lat (arkusz 'Main Model Inputs', parametr 'Time Horizon'). W celu zbadania wpływu zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki w analizie wrażliwości przyjęto jego długość równą 10 lat (scenariusz 1).

2.8. Efekty zdrowotne

Skuteczność terapii przeciwwirusowej została określona w analizie za pomocą odsetka pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, ang. *sustained virologic response*). Wynik w zakresie SVR jest głównym czynnikiem determinującym różnice w pozostałych efektach zdrowotnych: oczekiwanym przeżyciu (LY) oraz oczekiwanym przeżyciu skorygowanym o jakość (QALY).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej w zakresie skuteczności terapii była ocena efektywności dokonywana po 12 tygodniach od zakończenia terapii (SVR12). Jest to zgodne z obowiązującym programem lekowym dla terapii bezinterferonowych, gdzie w ramach monitorowania leczenia ostatniego oznaczenia poziomu HCV RNA dokonuje się po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. W przypadku schematów, zawierających interferon pegylowany, tj. SOF + PegIFN α + RBV, zgodnie z zasadami monitorowania leczenia ostatniej oceny jego skuteczności dokonuje się po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Zgodnie z zapisami ChPL Sovaldi [13], zgodność między SVR12 i SVR24 po leczeniu SOF wykazuje dodatnią wartość predykcyjną, wynoszącą 99% i ujemną wartość predykcyjną, wynoszącą 99%. Biorąc to pod uwagę, uznano, że określenie efektywności dla tego schematu w oparciu o wyniki odpowiedzi SVR12 (a nie jak to wskazano w zapisach programu lekowego – SVR24) nie będzie mieć wpływu na wyniki analizy.

W przeprowadzonej analizie klinicznej zidentyfikowano jedno badanie, pozwalające na bezpośrednie porównanie 8-tygodniowej terapii GLE/PIB względem 12-tygodniowej terapii SOF+RBV (SR12) u chorych zakażonych HCV GT2. Dla pozostałych porównań nie zidentyfikowano takich badań, zaś ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. W analizie ekonomicznej dla uproszczenia wszystkie dane o skuteczności (także dla porównania GLE/PIB z SR12) przyjęto na podstawie wyników porównania pośredniego. Podejście takie uzasadnia to, że w obu porównaniach uzyskano zbliżone wyniki. Dodatkowo w przypadku wykorzystania w analizie ekonomicznej danych uzyskanych za pomocą porównania pośredniego będzie podejściem konserwatywnym, ze względu na mniejsze różnice w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących SVR12 pomiędzy tymi schematami:

- porównanie bezpośrednie: GLE/PIB 8 tyg.: 97,8%, SR12: 93,5%, różnica: 4,3%,
- porównanie pośrednie: GLE/PIB 8 tyg.: 97,9%, SR12: 95,5%, różnica: 2,5%.

Bezpieczeństwo interwencji oceniono na podstawie danych przedstawionych w opracowanej analizie klinicznej. W obliczeniach analizy ekonomicznej uwzględniono możliwość wystąpienia 5 działań

niepożądanych: anemia, depresja, neutropenia, trombocytopenia oraz wysypka. Podejście to jest zgodne z zastosowanym przez autorów oryginalnego modelu. Ponadto w ramach analizy bezpieczeństwa określono odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe dane dotyczące efektywności interwencji przedstawiono w rozdziale 3.2, zaś omówienie danych dotyczących bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 3.3. Należy pamiętać, że zgodnie z przyjętą metodyką analizy w zakresie sposobu przedstawienia jej wyników (porównanie GLE/PIB vs produkt leczniczy: LDV/SOF, OBV/PTV/r ± DSV, GZR/EBR, DCV+ASV, DCV+SOF, SOF+RBV i SOF+PegIFN α +RBV). Szczegółowe wyniki uzyskane dla porównania poszczególnych schematów leczenia z zastosowaniem GLE/PIB i uwzględnionych komparatorów są w pliku obliczeniowym uśredniane za pomocą danych populacyjnych.

Po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego możliwe jest przejście do kolejnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, w tym zgonu. Odpowiednie prawdopodobieństwa przejść określono na podstawie danych z badań i rejestrów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury (opis przeszukań znajduje się w rozdz. A.1.4-A.1.6). W przypadku pacjentów bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby śmiertelność modelowana jest na podstawie tablic trwania życia, a więc ryzyko zgonu jest takie samo jak w populacji ogólnej. Dla pozostałych stanów (DC, HCC, LT) prawdopodobieństwo to jest wyższe. Szczegółowy opis odnalezionych danych znajduje się w rozdziale 3.4 (progresja choroby) oraz 3.5 (śmiertelność).

Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu określono na podstawie danych odnalezionych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych (opis przeszukania przedstawiono w rozdz. A.1.2). Dodatkowo w analizie dopuszczono możliwość uwzględnienia zmiany jakości życia związanej z terapią przewlekłego WZW C – zmiana ta jest różna dla poszczególnych schematów leczenia. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz zmiany jakości życia związanej z leczeniem WZW C przedstawiono w rozdziale 3.6.

W pliku obliczeniowym, oprócz wyników w zakresie odsetków pacjentów z SVR, uzyskanych LY oraz QALY dla porównywanych interwencji znajdują się również wyniki dla punktów końcowych określających odsetek pacjentów, u których wystąpi progresja do stanów: CC, DC, HCC, LT oraz zgon z powodu powikłań wątrobowych w analizowanym horyzoncie czasowym.

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwwirusowych,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cenę preparatu Maviret [REDACTED] otrzymano od Zamawiającego. Ceny preparatów Viekirax oraz Exviera [REDACTED] [REDACTED] wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych przetargów zawartych przez szpitale na zakup tych leków. [REDACTED]

[REDACTED] Ceny preparatów Zepatier, Harvoni, Sovaldi, Daklinza oraz Pegasys [REDACTED] przyjęto na podstawie danych refundacyjnych dostępnych poprzez serwis IkarPro [29]. Dodatkowo na podstawie danych z przetargów określono koszt asunaprewiru (preparat Sunvepra) stosowanego razem z daklataswirem (Daklinza) u chorych z GT1b.

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonem alfa były pokrywane przez producentów interferonu [30]. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową. Jednakże dane sprzedażowe dotyczące rybawiryny sugerują, iż pokrywanie kosztów rybawiryny jest nadal stosowane przez część producentów interferonu [29].

Należy zauważyć, że rybawiryna jest produkowana przez te same podmioty odpowiedzialne co interferon pegylowany [31–34]. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku schematu, zawierającego PegIFN α (SOF + PegIFN α + RBV), koszt rybawiryny jest równy 0 zł (jest uwzględniony w kosztach PegIFN α), co potwierdzają odnalezione przetargi na zakup tych leków [35, 36]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dla pozostałych terapii koszt rybawiryny jest naliczany zgodnie z ceną wykazową, [REDACTED]

Koszty diagnostyki i monitorowania wyznaczono na podstawie warunków realizacji świadczeń w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia przewlekłego WZW C [37]. Uwzględniono zasady wyceny procedur, jakie będą obowiązywać od października bieżącego roku.

Dla każdego z działań niepożądanych określono sposób postępowania z pacjentem w przypadku jego wystąpienia (wizyty lekarskie, stosowane leczenie). Odpowiednie koszty wyznaczono na podstawie danych z katalogów NFZ [37–39], statystyk JGP NFZ [40] i wykazu leków refundowanych [41]. W przypadku braku możliwości określenia dokładnego sposobu postępowania z pacjentem, przyjmowano odpowiednie założenia.

Koszty stanów zdrowia obejmują bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów ze zwłóknieniem wątroby, marskością wątroby (wyrównaną lub niewyrównaną), rakiem wątrobowokomórkowym oraz w trakcie i po przeszczepie wątroby. W wariancie podstawowym analizy zostały one oszacowane na podstawie danych z publikacji Kaczor 2012 [42] oraz w przypadku przeszczepu wątroby na podstawie danych ze statystyk JGP NFZ dla świadczeń wysokospecjalistycznych w roku 2016. W celu zaktualizowania wartości kosztowych wyznaczonych w pracy Kaczor 2012 wykorzystano również dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) z zakresu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [43].

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.11. Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [14].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 2) przetestowano następujący wariant dotyczący stóp dyskontowych: 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.12. Korekta połowy cyklu

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

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

2.13. 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 z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu dla 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 [44].

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

2.14. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji (dla porównań szczegółowych oraz dla porównania Maviret vs Daklinza z ASV) lub po 500 symulacji (dla porównań Maviret vs terapia alternatywna). 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, błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub przyjęto arbitralnie na poziomie 10% wartości średniej, jeżeli dane w odnalezionych badaniach nie pozwalały na wyznaczenie błędu standardowego):

- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść między stanami oraz 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;
- w przypadku, gdy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR dla danego schematu wyniósł 100% przyjęto rozkład normalny o średniej równej 1 oraz odchyleniu 0,1; ograniczenie górne dla losowanych wartości ustalono na poziomie 100%;
- 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. [45]

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:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- charakterystyki początkowej pacjentów,
- naturalnej progresji choroby, prawdopodobieństwa przeprowadzenia przeszczepu oraz wystąpienia reinfekcji lub nawrotu choroby,
- śmiertelności z powodu powikłań choroby,
- użyteczności stanów zdrowia i zmiany użyteczności związanej z terapią,
- uwzględnionych kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej określono wartości początkowe następujących parametrów charakteryzujących uwzględnioną populację docelową:

- poziom włóknienia wątroby,
- genotyp wirusa,
- wcześniejsze leczenie,
- wiek,
- płeć,
- masa ciała.

W celu określenia wartości dla parametrów określających charakterystykę pacjentów przeprowadzono przeszukanie baz danych oraz zasobów Internetu. Opis przeprowadzonego przeszukania znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.3). Dodatkowo wykorzystano materiały konferencyjne udostępnione przez Zamawiającego (publikacje do rejestru EpiTer-2).

Struktura włóknienia wątroby wpływa na ryzyko progresji choroby i jej powikłań (im więcej osób z łagodnym/umiarkowanym włóknieniem, tym mniej wystąpi zdarzeń takich jak progresja do DC, HCC, przeszczep). W oryginalnym modelu uwzględniono możliwość wprowadzenia różnych wartości wejściowych dla odsetka pacjentów z poszczególnymi stopniami włóknienia wątroby (od F0 do F4) u chorych wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych. Nie odnaleziono jednak aktualnych danych (w grupie pacjentów leczonych za pomocą DAA) pozwalających na zróżnicowanie tego parametru i w niniejszej analizie przyjęto, że rozkład ten jest taki sam w obu tych podgrupach.

Rozkład pacjentów do poszczególnych genotypów w niniejszej analizie jest konieczny do przedstawienia wyników analizy dla porównań Maviret vs alternatywny produkt leczniczy oraz dla porównania Maviret vs alternatywne terapie.

Średni wiek oraz struktura płci modelowanej kohorty pozwala na określenie prawdopodobieństwa zgonu w stanach zdrowia bez marskości wątroby (od F0 do F3) oraz u chorych z marskością wątroby (F4). W oryginalnym modelu podobnie jak w przypadku poziomemu zwłóknieniu wątroby umożliwiono wprowadzenie różnych wartości tych parametrów dla pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych. W najnowszych z odnalezionych badań (w populacji chorych leczonych terapiami bezinterferonowymi) włączano zarówno pacjentów leczonych, jak i nieleczonych oraz brak jest danych o charakterystyce pacjentów w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie. Zdecydowano się zatem na przyjęcie takiego samego początkowego wieku oraz odsetka mężczyzn/kobiet w podgrupie wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych.

Masa ciała pacjentów jest parametrem wpływającym na dawkowanie rybawiryny stosowanej w części z uwzględnionych schematów leczenia (o ile naliczany jest jej koszt). W przypadku schematu z preparatem Harvoni lub Sovaldi wartością wpływającą na dawkę rybawiryny jest masa ciała $<> 75$ kg. Z kolei w przypadku schematu z preparatem Zepateir wartościami zmieniającymi dawkę rybawiryny jest masa ciała $<> 65$ kg, $<> 80$ kg oraz $<> 105$ kg (rozd. 1.4).

Populacja docelowa analizy obejmuje chorych zakażonych wirusem HCV o genotypach od 1 do 6. Pewnym ograniczeniem może być fakt, że w odnalezionych badaniach przeważają chorzy z genotypem 1 wirusa, co najpewniej jest wynikiem tego, że większość chorych w Polsce zakażonych jest właśnie wirusem o tym genotypie (rozd. 3.1.2). W obliczeniach niniejszej analizy przyjęto, że charakterystyka pacjentów jest niezależna od genotypu wirusa. W przypadku wieku chorych analiza statystyczna (oparta na testach Kołmogorowa-Smirnowa i χ^2 przeprowadzona na podstawie wyników badania wielośrodkowego Panasiuk 2013 [46] wśród 14 561 pacjentów z WZW C w Polsce, wykazała brak zależności pomiędzy występowaniem poszczególnych genotypów HCV a wiekiem u dorosłych pacjentów włączonych do tego badania, co częściowo potwierdza słuszność przyjętego założenia.

3.1.1. Poziom włóknienia

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 11 badań, w których oceniano poziom włóknienia wątroby u pacjentów z WZW C w Polsce. 1 badanie przeprowadzono w grupie chorych nowozdiagnozowanych, 5 badań w grupie chorych kwalifikowanych do leczenia za pomocą terapii interferonowych oraz 5 badań w grupie chorych kwalifikowanych do leczenia za pomocą obecnie stosowanych terapii bezinterferonowych.

Jak wynika z odnalezionych danych, w przypadku pacjentów nowozdiagnozowanych występuje niewielki odsetek osób z marskością wątroby oraz większość chorych charakteryzuje się łagodnym poziomem włóknienia wątroby (prawie 60% z włóknieniem w stopniu F0-F1).

Dane z badań z okresu, kiedy standardem leczenia była terapia dwulekowa oparta na interferonach i rybawirynie są zbliżone. Jedynie w badaniu Mozer-Lisewska 2016 zaobserwowano wysoki odsetek osób z łagodnym włóknieniem, zwłaszcza w stopniu F1, nie udało się jednak zidentyfikować przyczyny tej rozbieżności. W badaniu Koziulewicz 2015 (terapia trójlekowa) zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów z marskością wątroby (F4). Najprawdopodobniej wynika to stąd, że wprowadzenie nowej terapii spowodowało, że w pierwszej kolejności włączano do leczenia w tym badaniu (ramię terapii trójlekowej) chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, a zatem nastąpiła już progresja choroby.

W najnowszych badaniach obejmujących tylko chorych leczonych najnowszymi schematami bezinterferonowymi odsetek pacjentów z marskością w 3 z 4 badań przekracza 50%, zaś osoby z włóknieniem w stopniu F0-F1 stanowią niespełna 20% wszystkich leczonych.

Szczegółowe dane z odnalezionych badań, wraz z wyróżnieniem której spośród trzech grup chorych dotyczą, zestawiono w poniższej tabeli. Badania zostały ułożone w kolejności od najstarszych do najnowszych, gdzie jako kryterium przyjęto okres, w którym pacjenci zostali objęci leczeniem.

Tabela 19.
Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Poziom zwłóknienia wątroby				
		F0	F1	F2	F3	F4
Chorzy nowozdiagnozowani						
Pierucka 2016 [47]	845	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia interferonowa						
Juszczak 2005 [48]	386	5,4%	32,1%	39,1%	16,6%	6,7%
Kołakowska-Rzadzka 2008 [49]	60	13,3%	26,7%	35,0%	16,7%	8,3%
Kaczor 2012 [50]	694	4,0%	29,3%	33,3%	19,2%	14,1%
Kozielewicz 2015 [51]	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 [52]	198	7,1%	43,9%	25,8%	13,1%	10,1%
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia bezinterferonowa						
AMBER [53]	205	2,0%	10,2%	14,1%	15,6%	58,0%
HARVEST [54]	83	1,2%	12,0%	18,1%	16,9%	51,8%
Władysiuk 2016 [19]	477	0,0%	8,2%	17,4%	23,1%	51,4%
PMOS [55]	394		26,3%	23,7%	9,0%	41,0%
	1 194	1,0%	18,0%	15,0%	18,0%	48,0%
EpiTer-2 [17, 18, 56] ^c	1 928	0,5%	23,2%	15,5%	18,0%	42,7%
	2 892	n/a	n/a	n/a	n/a	43,4%

a) terapia dwulekowa (IFN + RBV); b) terapia trójlekowa z boceprewirem; c) dostępne dane w 3 publikacjach do badania, w kolejnych włączano informację o kolejnych pacjentach którzy rozpoczęli leczenie

Biorąc pod uwagę obecne standardy leczenia, najbardziej prawdopodobne określenie poziomu włóknienia wątroby w najbliższych latach wydaje się być na podstawie danych z badań, gdzie stosowano terapię bezinterferonową. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że terapie te są dostępne już ponad 2 lata (Viekirax i Exviera od lipca 2015 roku, Harvoni i Sovaldi od listopada 2015). Zgodnie z danymi wykorzystanymi w analizie wpływu na budżet [28] w tym czasie leczenie za pomocą terapii bezinterferonowej mogło otrzymać około 12,5 tys. osób. Zgodnie z wytycznymi PGE HCV w pierwszej kolejności leczeniem powinni być objęci pacjenci z wysokim poziomem włóknienia wątroby oraz u których w krótkim czasie może nastąpić pogorszenie jakości życia lub zgon [10, 57, 58]. Potwierdzają to odnalezione informacje przekazywane przez lekarzy klinicyistów [59].

Włączanie do leczenia w poprzednich latach w pierwszej kolejności pacjentów z marskością wątroby prawdopodobnie spowoduje spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie. W długim okresie możliwe jest, że populacja docelowa będzie zbliżać się w swojej

charakterystyce do osób obecnie nowozdiagnozowanych. W najstarszym z badań obejmujących pacjentów zakwalifikowanych do terapii bezinterferonowej (AMBER), odsetek osób z marskością jest najwyższy. Z kolei na podstawie danych z rejestru EpiTer-2 widać, że w ostatnim okresie (porównanie danych od grupy 2 892 i 1 982 pacjentów) odsetek pacjentów z marskością wśród rozpoczynających leczenie ustabilizował się.

Biorąc powyższe pod uwagę, w obliczeniach analizy zdecydowano się na ocenę poziomu włóknienia wątroby na podstawie ostatnich pełnych danych z rejestru EpiTer-2, które obejmują 1,9 tys. chorych włączonych do leczenia. Ponieważ w kolejnych latach nie jest wykluczona zmiana struktury włóknienia wątroby u pacjentów rozpoczynających leczenie, przeprowadzono obliczenia w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3), w których przyjęto że rozkład kohorty do poszczególnych stopni włóknienia jest taki jak dla chorych nowozdiagnozowanych z badania Pierucka 2016.

Tabela 20.
Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Poziom zwłóknienia wątroby				
	F0	F1	F2	F3	F4
Analiza podstawowa	0,5%	23,2%	15,5%	18,0%	42,7%
Analiza wrażliwości (3)	21,3%	36,1%	23,3%	11,0%	8,3%

3.1.2. Genotyp wirusa HCV

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie rozkładu pacjentów z populacji docelowej do poszczególnych genotypów wirusa HCV (w tym z subgenotypem 1a oraz 1b). Szczegółowe dane dotyczące występowania genotypów wirusa HCV w Polsce zostały zebrane w ramach analizy wpływu na budżet [28] na podstawie danych z rejestrów EpiTer-1 i EpiTer-2.

Tabela 21.
Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce – dane z analizy BIA

Genotyp	GT1a	GT1b	GT2	GT3	GT4	GT5 i 6
Odsetek	2,17%	87,61%	0,11%	7,18%	2,91%	0,04%

3.1.3. Wcześniejsze leczenie

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 9 badań, w których raportowano dane charakterystyki pacjentów o wcześniejszym leczeniu WZW C w Polsce oraz o których uznano, że sposób włączania pacjentów do badania nie będzie wpływać na wiarygodność szukanego odsetka. 6 badań przeprowadzono w grupie pacjentów zakwalifikowanych do terapii interferonowej (w tym 2 badania z dodatkowym telaprewirem lub boceprewirem) oraz 3 badania, gdzie pacjenci byli leczeni za pomocą obecnie stosowanych DAA.

Jak wynika z odnalezionych danych, struktura pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie zmieniała się w zależności od dostępnych terapii. W okresie gdy standardem leczenia był schemat IFN + RBV reterapia nie była stosowana często, pomimo niewysokiej skuteczności tego schematu. Z kolei pojawienie się terapii trójlekowej spowodowało, że w pierwszej kolejności byli leczeni pacjenci wymagający ponownej terapii przeciwwirusowej. Obecnie odsetek osób wcześniej leczonych wśród wszystkich leczonych wynosi około 55%.

Szczegółowe dane z odnalezionych badań, wraz z wyróżnieniem której spośród trzech grup chorych dotyczą, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Wcześniejszej leczeni	
		Liczba	Odsetek
Chorzy leczeni IFN + RBV			
Berkan-Kawińska 2016 [60]	555	126	22,7%
Domagalski 2013 [61]	298	124	41,6%
Juszczak 2005 [48]	466	128	27,5%
Kaczor 2012 [50]	813	227	27,9%
Chorzy leczeni TEL/BOC + IFN + RBV			
Kozielewicz 2015 [51]	62	43	69,4%
Kłujśo 2014 [62]	109	91	83,5%
Chorzy leczeni terapiami bezinterferonowymi			
HARVEST [54]	86	48	55,8%
Władysiek 2016 [19]	477	244	51,2%
EpiTer-2 [17]	b.d.	b.d.	58,0%

Biorąc pod uwagę znaczną zmienność wartości analizowanego parametru w zależności od dostępnych terapii, w analizie ekonomicznej zdecydowano się na uwzględnienie danych z badania EpiTer-2 jako najnowszego z dostępnych. Nie uśredniano danych z badań przeprowadzonych w grupie chorych leczonych DAA ze względu na brak pełnych informacji o liczebnościach pacjentów – należy jednak zaznaczyć, że dane między tymi badaniami są zbieżne.

W najbliższych latach udział pacjentów wcześniej leczonych wśród rozpoczynających leczenie może nadal się zmieniać, na co wpływ mogą mieć czynniki takie jak: zakończenie reterapii u chorych dla których nie powiodło się wcześniejsze leczenie czy wprowadzenie nowych leków (jak np. GLE/PIB). Ze względu na możliwą dynamikę tego parametru charakterystyki pacjentów, przeprowadzono obliczenia w analizie wrażliwości (scenariusz 4) wykorzystując dane z badań wśród pacjentów leczonych terapią interferonową schematami dwu lub trójlekowymi.

Tabela 23.
Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW – dane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Odsetek wcześniej leczonych
Analiza podstawowa	58,0%
Analiza wrażliwości (4a)	28,4%
Analiza wrażliwości (4b)	78,4%

3.1.4. Wiek

W najnowszych badaniach uwzględniających chorych leczonych terapiami bezinterferonowymi średni wiek pacjentów jest wyższy niż oszacowany na podstawie pozostałych badań. Może to oznaczać, że w ostatnich latach zmieniła się struktura wiekowa osób rozpoczynających leczenie.

Wyższy obecnie wiek leczonych pacjentów z WZW C w Polsce może wynikać stąd, że po wprowadzeniu nowej technologii do leczenia zostali włączeni pacjenci, u których dotychczasowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub którzy dotychczas pozostawali bez opcji terapeutycznej. Dodatkowo część pacjentów mogła odrzucić leczenie interferonowe w oczekiwaniu na refundację terapii bezinterferonowych. Te czynniki najprawdopodobniej przełożyły się na to, że obecnie do leczenia włączani są pacjenci starsi względem tych, którzy rozpoczynali leczenie w momencie, gdy dostępne były jedynie terapie interferonowe.

Szczegółowe dane z odnalezionych badań, wraz z wyróżnieniem której grupy chorych dotyczą (leczeni interferonami lub bezinterferonowo), zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Średni wiek chorych z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Wiek [lata]
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia interferonowa		
Adamek 2007 [63]	210	43,0
Berak 2006 / 2007 [64, 65]	237	41,8
Berkan-Kawińska 2016 [60]	555	47,4
Bura 2012 [66]	169	41,3
Chlabicz 2008 [67]	179	39,1
Doszyn 2013 [68]	72	39,0
Gowin 2016 [69]	1159	41,8
Horban 2006 [70]	94	43,0 ^a
Janczewska 2015 [71]	211	54,5
Juszczak 2005 [48]	466	40,0
Kaczor 2012 [50]	109	52,4
Kłujso 2014 [62]	67	39,9

Badanie	Liczba osób	Wiek [lata]
Kołąkowska-Rzadzka 2008 [49]	99	42,9 ^a
Kuśnierz-Cabala 2010 [72]	813	47,8 ^a
Mach 2011 [73]	260	44,0
Piekarska 2014 [74]	103	42,3
Piekarska 2016 [75]	122 ^b	47,4
	121 ^c	51,0
Zarębska-Michaluk 2010 [76]	340	41,8
Ząbek 2013 [77]	91	48,0
Średnia	5 477	44,3
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia bezinterferonowa		
AMBER [53]	209	52,4
HARVEST [54]	86	49,0
PMOS [55]	394	54,0
Władysiek 2016 [19]	477	54,0
EpiTer-2 [18]	2 892	55,3
Średnia	4 058	54,7

a) w badaniu raportowano osobno średni wiek dla kobiet i mężczyzn, w tabeli obliczona na tej podstawie wartość średnia; b) terapia trójlekowa z telaprawirem; c) terapia trójlekowa z boceprawirem

Jak wynika z powyższych danych, średni wiek wyznaczony na podstawie danych z badań przeprowadzonych w grupie chorych leczonych najnowszymi terapiami wynosi 54,7 lat. Z kolei średni wiek pacjentów leczonych w badaniach terapiami interferonowymi jest niższy i wynosi 44,3 lata. W przyszłości z jednej strony można oczekiwać spadku wieku pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie z takich samych przyczyn jak spadek odetka osób z marskością wątroby. Z drugiej strony należy mieć na uwadze postępujące procesy demograficzne i ogólny wzrost średniego wieku w populacji ogólnej.

W wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie średniego wieku modelowanej kohorty na podstawie danych z najnowszych badań, w których stosowano terapie bezinterferonowe. W obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz 5) wykorzystano wyniki oszacowań na podstawie pozostałych badań, co pozwoliło na zbadanie wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy.

Tabela 25.
Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane w obliczeniach analizy

Scenariusz	Średni początkowy wiek [lata]
Analiza podstawowa	54,7
Analiza wrażliwości (5)	44,3

3.1.5. Odsetek mężczyzn

W poniższej tabeli zestawiono dane z badań, w których raportowano liczbę / odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce. W analizie obliczono średnią wartość tych parametrów na podstawie danych ze wszystkich badań, w których były dostępne stosowne dane. Ponieważ wartość tego parametru jest zbliżona pomiędzy badaniami nie badano wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy.

Tabela 26.
Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni	
		Liczba	Odsetek
Chorzy nowozdiagnozowani			
Pierucka 2016 [47]	1 237	661	53,4%
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia interferonowa			
Adamek 2007 [63]	210	134	63,8%
Berak 2006 / 2007 [64, 65]	237	135	57,0%
Berkan-Karwińska 2016 [60]	555	262	47,2%
Bura 2012 [66]	169	99	58,6%
Chłabicz 2008 [67]	179	118	65,9%
Domagalski 2013 [61]	174	96	55,2%
Doszyn 2013 [68]	72	53	73,6%
Gowin 2016 [69]	1159	600	51,8%
Janczewska 2015 [71]	211	131	62,1%
Juszczak 2005 [48]	466	318	68,2%
Kaczor 2012 [50]	813	445	54,7%
Kłujso 2014 [62]	109	52	47,7%
Kołąkowska-Rzadzka 2008 [49]	67	36	53,7%
Kozielewicz 2015 [51]	110	60	54,5%
Kozłowski 2012 [78]	923	544	58,9%
Kuśnierz-Cabala 2010 [72]	99	55	55,6%
Mach 2011 [73]	260	162	62,3%
Mozer-Lisewska 2016 [52]	292	157	53,8%
Piekarska 2014 [74]	103	66	64,1%
Pierucka 2016 [47]	243	138	56,8%
Świątek-Kościelna 2017 [79]	196	114	58,2%
Zarębska-Michaluk 2010 [76]	340	206	60,6%
Ząbek 2013 [77]	91	40	44,0%

Badanie	Liczba osób	Mężczyźni	
		Liczba	Odsetek
Chorzy zakwalifikowani do leczenia – terapia bezinterferonowa			
AMBER [53]	209	116	55,5%
HARVEST [54]	86	52	60,5%
Władysiuk 2016 [19]	477	241	50,5%
PMOS [55]	394	198	50,3%
EpiTer-2 [18]	2 892	1 405	48,6%
Średnia z badań			
Średnia	12 373	6 694	54,1%

3.1.6. Masa ciała

Odsetek pacjentów z masą ciała <> 75 kg

Dane raportowane w badaniu Bura 2012 [66] 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 [80].

Tabela 27.
Odsetek pacjentów z masą ciała <> 75 kg

Parametr	Bura 2012 ^a		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%	471	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

W rejestrze Władysiuk 2016 [19] stosowne dane w zakresie masy ciała <> 75 kg nie były raportowane, podano natomiast bezpośrednio informację o średniej dawce RBV, która wyniosła 1 045 mg (w grupie 265 pacjentów).

Uwzględniając schemat dawkowania RBV (rodz. 1.4) stosowanej w skojarzeniu z lekami DAA (oprócz produktu Zepatier) obliczona dawka dobową RBV, na podstawie danych z w/w trzech źródeł danych wynosi 1 086 mg.

Odsetek pacjentów z masą ciała < 65 kg, 66-80 kg, 81-105 kg oraz > 105 kg

W odnalezionych badaniach nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie określenie rozkładu pacjentów do grup ze względu na zakres masy ciała. Odpowiednie dane znajdują się w analizie ekonomicznej dla preparatu Incivo (telaprewir) opublikowanej na stronie AOTMiT [80].

Tabela 28.
Odsetek pacjentów z masą ciała < 65 kg, 65-80 kg, 80-105 kg oraz > 105 kg

Masa ciała	Liczba osób	Odsetek
< 65 kg	171	21,0%
65-80 kg	363	44,6%
80-105 kg	255	31,4%
> 105 kg	24	3,0%

Uwzględniając schemat dawkowania RBV (rodz. 1.4) stosowanej w skojarzeniu z preparatem Zepatier (grazoprewir/elbaswir) dawka dobową RBV wynosi 1 032 mg.

3.2. Efektywność interwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane w zakresie skuteczności GLE/PIB (Maviret) oraz komparatorów. Odpowiednie dane zaimplementowano zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. W analizie klinicznej odnaleziono jedno badanie, na podstawie którego było możliwe przeprowadzenie porównania bezpośredniego (GP8 vs SR12 w populacji z GT2). W analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych z tego porównania, ze względu na fakt, że wyniki porównania pośredniego wskazują również na wyższą skuteczność terapii GP8, jednakże uzyskana różnica w efektywnościach jest niższa w przypadku uwzględnienia wyników porównania pośredniego – a zatem takie postępowanie w niniejszej analizie ma charakter konserwatywny. Dla pozostałych porównań skuteczności przyjęto, zgodnie z metodyką analizy klinicznej, na podstawie wyników porównań pośrednich.

W ramach analizy klinicznej wyróżniono wyniki skuteczności w populacji ogólnej dla każdego schematu oraz u chorych z GT1, GT2 i GT 4-6 w podgrupach ze względu na brak (NC) lub obecność marskości wątroby (CC). Dodatkowo w populacji chorych z GT3 konieczne było wyszczególnienie podgrup ze względu na wcześniejsze leczenie (nieleczeni (TN) lub leczeni (TE), razem zebrano wyniki dla czterech podgrup).

W obliczeniach analizy ekonomicznej zaimplementowano szczegółowe wyniki oparte na analizie w podgrupach, chyba że takie nie były dostępne. Przyjęcie takiego podejścia uzasadnia to, że skuteczność w populacji ogólnej zależy od charakterystyki pacjentów – ta zaś jest różna pomiędzy polskimi pacjentami a biorącymi udział w badaniach klinicznych (np. inne odsetki osób z marskością wątroby). Jedynie dla schematu DA24 (populacja z GT1) uwzględniono dane uzyskane

w populacji ogólnej, ze względu na fakt, że skuteczność w badaniach klinicznych w populacji ogólnej była wyższa niż w wyróżnionych podgrupach.

Zgodnie z przyjętą metodyką, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółowych wyników dla pojedynczych porównań, ale dla porównania terapii za pomocą GLE/PIB (Maviret) vs produkt leczniczy.

3.2.1. Genotyp 1

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności schematów leczenia u chorych z GT1, uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 29.
Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT1 – dane z analizy klinicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Maviret	GP8	509 / 514 (99,03%)	509 / 514 (99,03%)	x
	GP12	137 / 138 (99,28%)	x	137 / 138 (99,28%)
Viekirax, Exviera	3D8	160 / 163 (98,16%)	160 / 163 (98,16%)	x
	3D12	439 / 443 (99,10%)	379 / 383 (98,96%)	60 / 60 (100,00%)
	3DR12	665 / 692 (96,10%)	665 / 692 (96,10%)	x
	3DR24	114 / 121 (94,21%)	x	114 / 121 (94,21%)
Harvoni	LS8	221 / 235 (94,04%)	221 / 235 (94,04%)	x
	LS12	1100 / 1136 (96,83%)	651 / 666 (97,75%)	71 / 77 (92,21%)
	LS24	39 / 41 (95,12%)	x	39 / 41 (95,12%)
	LSR12	60 / 63 (95,24%)	x	60 / 63 (95,24%)
Zepatier	GE12	1147 / 1197 (95,82%)	406 / 424 (95,75%)	75 / 78 (96,15%)
	GER16	94 / 96 (97,92%)	x	x
Daklinza (z ASV)	DA24	1173 / 1351 (86,92%)	779 / 909 (85,70%)	258 / 300 (86,00%)

3.2.2. Genotyp 2

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności schematów leczenia u chorych z GT2, uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 30.
Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT2 – dane z analizy klinicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Maviret	GP8	283 / 289 (97,92%)	283 / 289 (97,92%)	x
	GP12	49 / 50 (98,00%)	x	49 / 50 (98,00%)

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Sovaldi	SR12	839 / 884 (94,91%)	735 / 770 (95,45%)	103 / 113 (91,15%)
	SR16	43 / 47 (91,49%)	23 / 23 (100,00%)	20 / 24 (83,33%)
	SR24	44 / 47 (93,62%)	21 / 24 (87,50%)	23 / 23 (100,00%)

3.2.3. Genotyp 3

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności schematów leczenia u chorych z GT3, uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT3 – dane z analizy klinicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	TN, NC	TN, CC	TE, NC	TE, CC
Maviret	GP8	28 / 29 (96,55%)	28 / 29 (96,55%)	x	x	x
	GP12	66 / 68 (97,06%)	x	66 / 68 (97,06%)	x	x
	GP16	69 / 73 (94,52%)	x	x	21 / 22 (95,45%)	48 / 51 (94,12%)
Daklinza (z SOF)	DS12	79 / 81 (97,53%)	79 / 81 (97,53%)	x	x	x
Sovaldi	SPR12	197 / 214 (92,06%)	77 / 80 (96,25%)	21 / 23 (91,30%)	59 / 64 (92,19%)	40 / 47 (85,11%)
	SR24	753 / 891 (84,51%)	389 / 423 (91,96%)	75 / 95 (78,95%)	186 / 220 (84,55%)	100 / 148 (67,57%)

3.2.4. Genotyp 4

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności schematów leczenia u chorych z GT4, uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 32.
Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT4 – dane z analizy klinicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Maviret	GP8	43 / 46 (93,48%)	43 / 46 (93,48%)	x
	GP12	17 / 17 (100,00%)	x	17 / 17 (100,00%)
Viekirax	2DR12	272 / 281 (96,80%)	185 / 190 (97,37%)	87 / 91 (95,60%)
Zepatier	GE12	58 / 61 (95,08%)	x	x
	GER16	8 / 8 (100,00%)	x	x

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Sovaldi	SR24	99 / 111 (89,19%)	78 / 87 (89,66%)	21 / 24 (87,50%)
	SPR12	31 / 34 (91,18%)	1 / 1 (100,00%)	x
	SPR24	9 / 11 (81,82%)	9 / 11 (81,82%)	x

3.2.5. Genotypy 5 i 6

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności schematów leczenia u chorych z GT5 lub GT6, uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT5/GT6 – dane z analizy klinicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Ogółem	NC	CC
Maviret	GP8	11 / 12 (91,67%)	11 / 12 (91,67%)	x
	GP12	9 / 9 (100,00%)	x	9 / 9 (100,00%)
Sovaldi	SPR12	7 / 7 (100,00%)	x	x
	SPR24	5 / 5 (100,00%)	5 / 5 (100,00%)	x
	SR24	4 / 4 (100,00%)	x	x

3.3. Bezpieczeństwo interwencji

W analizie ekonomicznej bezpieczeństwo uwzględnionych interwencji zostało ocenione poprzez uwzględnienie:

- występowanie 5 działań niepożądanych,
- możliwość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Odpowiednie wartości dla powyższych parametrów zostały przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. W ramach analizy klinicznej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w obrębie poszczególnych schematów, bez względu na genotyp wirusa. W analizie ekonomicznej przyjęto zatem, że bezpieczeństwo dla danego schematu jest niezależne od genotypu wirusa. Ponadto przyjęto, że występowanie działań niepożądanych jest takie samo dla osób bez lub z marskością wątroby oraz wcześniej nieleczonych bądź wcześniej leczonych.

3.3.1. Działania niepożądane

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wystąpienia następujących działań niepożądane:

- anemia,
- depresja,

- neutropenia,
- trombocytopenia,
- wysypka.

Pozostałe z działań niepożądanych wyróżnionych w analizie klinicznej nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej. Biorąc pod uwagę wyniki oceny bezpieczeństwa uzyskane w ramach analizy klinicznej, w zależności od przeprowadzonego porównania, nie będzie to mieć wpływu na wyniki oceny ekonomicznej bądź jest założeniem konserwatywnym. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Działanie niepożądane				
		Anemia	Wysypka	Depresja	Neutropenia	Trombocytopenia
Maviret	GP8	0/90 (0,00%)	3/129 (2,33%)	0,00%	0,00%	0,00%
	GP12	1/18 (5,56%)	2/38 (5,26%)	0,00%	0,00%	0,00%
	GP16	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Viekirax, Exviera	2DR12	9/60 (15,00%)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	3D8	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	3D12	2/447 (0,45%)	11/447 (2,46%)	0,00%	0/83 (0,00%)	0,00%
	3DR12	61/1134 (5,38%)	97/1124 (8,63%)	0,00%	1/254 (0,39%)	0,00%
	3DR24	18/172 (10,47%)	25/172 (14,53%)	12/172 (6,98%)	0,00%	0,00%
Harvoni	LS8	2/235 (0,85%)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	LS12	5/739 (0,68%)	31/759 (4,08%)	0/10 (0,00%)	0,00%	0,00%
	LS24	1/326 (0,31%)	22/326 (6,75%)	0,00%	0,00%	0,00%
	LSR12	34/328 (10,37%)	32/337 (9,50%)	1/9 (11,11%)	0,00%	0,00%
Daklinza	DA24	0/141 (0,00%)	30/786 (3,82%)	20/645 (3,10%)	1/141 (0,71%)	12/300 (4,00%)
	DS12	0/92 (0,00%)	6/101 (5,94%)	0/92 (0,00%)	1/101 (0,99%)	0,00%
Zepatier	GE12	4/440 (0,91%)	13/347 (3,75%)	0,00%	0,00%	0,00%
	GER16	17/106 (16,04%)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Sovaldi	SR12	109/972 (11,21%)	67/792 (8,46%)	35/566 (6,18%)	0/256 (0,00%)	2/566 (0,35%)
	SR16	4/98 (4,08%)	36/294 (12,24%)	6/98 (6,12%)	0,00%	0/98 (0,00%)
	SR24	18/160 (11,25%)	36/228 (15,79%)	0,00%	0,00%	0,00%
	SPR12	100/433 (23,09%)	111/607 (18,29%)	31/327 (9,48%)	75/422 (17,77%)	18/397 (4,53%)
	SPR24	31/125 (24,80%)	26/125 (20,80%)	17/125 (13,60%)	25/125 (20,00%)	0,00%

wartość 0,00% bez podania liczebności oznacza, że w analizie klinicznej „brak danych” dla tego zdarzenia – ze względu na brak raportowania tego zdarzenia w badaniach klinicznych.

3.3.2. Czas trwania leczenia / przerywanie terapii

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia z innych przyczyn. W obliczeniach przyjęto, że przerwanie leczenia następuje w połowie cyklu (np. dla terapii 8. tygodniowej, przerwanie leczenia ma miejsce na koniec 4. tygodnia). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2].

Zebrane w ramach analizy klinicznej dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie przeciwwirusowe zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Przerywanie leczenia z powodu działań niepożądanych – dane z badań klinicznych

Produkt leczniczy	Schemat leczenia	Przerywanie leczenia z powodu AE
Maviret	GP8	2/824 (0,24%)
	GP12	3/286 (1,05%)
	GP16	0/69 (0,00%)
Viekirax, Exviera	2DR12	0/282 (0,00%)
	3D8	1/166 (0,60%)
	3D12	0/447 (0,00%)
	3DR12	7/1134 (0,62%)
	3DR24	4/172 (2,33%)
Harvoni	LS8	0/235 (0,00%)
	LS12	4/1322 (0,30%)
	LS24	4/326 (1,23%)
	LSR12	1/372 (0,27%)
Daklinza	DA24	41/1352 (3,03%)
	DS12	0/167 (0,00%)
Zepatier	GE12	8/1196 (0,67%)
	GER16	5/106 (4,72%)
Sovaldi	SR12	14/1284 (1,09%)
	SR16	3/294 (1,02%)
	SR24	23/1233 (1,87%)
	SPR12	17/745 (2,28%)
	SPR24	18/125 (14,40%)

W pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy założeniu braku przerywania leczenia (Opcja 'Regimen Duration (Days), Based on' na arkuszu 'Main Model Inputs').

3.4. Progresja choroby

Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 2.2, 4.1) symulowana kohorta pacjentów przemieszcza się między następującymi stanami zdrowia:

- włóknienie wątroby w stopniu łagodnym (F0 lub F1),
- włóknienie wątroby w stopniu umiarkowanym (F2 lub F3),
- marskość wątroby wyrównana (CC),
- marskość wątroby niewyrównana (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (LT) i stan po przeszczepieniu,
- zgon.

Dodatkowo w modelu z trzech stanów zdrowia jest możliwość uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). Wówczas pacjent znajduje się w jednym z następujących stanów zdrowia:

- SVR oraz włóknienie wątroby w stopniu łagodnym,
- SVR oraz włóknienie wątroby w stopniu umiarkowanym,
- SVR oraz wyrównana marskość wątroby.

Pacjenci, u których zastosowana terapia doprowadzi do uzyskania SVR trafiają do jednego z trzech wymienionych wyżej stanów. Progresja choroby dla tych pacjentów jest zahamowana, za wyjątkiem pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, u których może wystąpić progresja do stanu HCC. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest jednak niższe niż dla pacjentów, którzy nie uzyskali SVR.

Przyjęcie w ramach dostosowywanego modelu założenia o braku progresji u chorych bez marskości wątroby oraz po uzyskaniu SVR poparte są wynikami badania klinicznego. W grupie niemal 400 chorych leczonych za pomocą DAA zaobserwowano nie tylko zatrzymanie procesu włóknienia, ale także poprawę wyników dla ocenianych parametrów wątrobowych [81].

Wszyscy pacjenci, którzy nie uzyskali SVR mogą doświadczyć progresji choroby, a w jej wyniku ciężkich powikłań wątrobowych (DC, HCC). To z kolei może doprowadzić do konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

Dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wirusologiczną istnieje możliwość nawrotu choroby / ponownej reinfekcji. Jak pokazano w przeglądzie systematycznym Ng 2011 [82] jest ono niewielkie i wynosi średnio poniżej 1% rocznie.

W dalszej części rozdziału przedstawiono szczegółowe dane dotyczące progresji choroby oraz występowania powikłań choroby wraz z opisem źródeł informacji. Publikacje zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej (rozdz. A.1.4–A.1.6).

W oryginalnym modelu autorzy uwzględnili możliwość uzyskania przez chorego z włóknieniem wątroby w stopniu F0 spontanicznej remisji choroby. W ramach prowadzonych przeszukań nie odnaleziono danych pozwalających na określenie prawdopodobieństwa takiego zdarzenia. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest równe 0.

Poza progresją choroby uwzględnione zostało też wyższe prawdopodobieństwo zgonu z powodu powikłań chorobowych (DC, HCC) oraz po przeszczepie wątroby. Szczegółowy opis danych dotyczących śmiertelności znajduje się w rozdziale 3.5.

Zmiana wartości parametrów progresji choroby oraz ryzyka zgonu może wpływać na końcowe wyniki analizy. W przypadku pacjenta rozpoczynającego leczenie w stanie zdrowia F0, który nie uzyska odpowiedzi wirusologicznej, w ciągu całego horyzontu analizy możliwe jest przejście do kolejnych 7 stanów zdrowia opisujących kolejne etapy choroby. Ponadto dla 3 z tych stanów (DC, HCC, LT) istnieje wyższe ryzyko zgonu niż w populacji ogólnej. W ramach analizy danych dla każdego z możliwych przejść określono średnie, minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwo. W celu zbadania wpływu zmiany tempa progresji oraz ryzyka zgonu na wyniki analizy, przeprowadzono analizy wrażliwości. Ponieważ skuteczność porównywanych interwencji jest wysoka, w modelu progresja choroby dotyczyć będzie jedynie niewielkiej części wejściowej kohorty. W celu zmniejszenia liczby rozważanych scenariuszy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono 4 warianty, z uwzględnieniem:

- maksymalnych prawdopodobieństw przejść do kolejnych stanów zdrowia,
- minimalnych prawdopodobieństw przejść do kolejnych stanów zdrowia,
- maksymalnych prawdopodobieństw zgonu z powodu powikłań (DC, HCC, LT),
- minimalnych prawdopodobieństw zgonu z powodu powikłań (DC, HCC, LT).

3.4.1. Włóknienie wątroby

W dostosowywanym modelu stany związane z zaawansowaniem zwłóknienia wątroby zostały oparte na klasyfikacji METAVIR. Zgodnie ze strukturą modelu uwzględnione są następujące przejścia:

- F0 → F1,
- F1 → F2,
- F2 → F3,
- F3 → F4.

Włóknienie od stanu F0 do F4 u chorych 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 [83], 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 36, ze względu na znaczną heterogeniczność badań przedstawiono wyniki dla modelu efektów losowych).

W ramach dodatkowego niesystematycznego przeszukania odnaleziono poster konferencyjny Erman 2015 [84], 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 [20–27]. Jednakże ze względu na dostępność nowszych danych w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać wyłącznie dane z pracy Erman 2015.

Tabela 36.
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 [83]			
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 [84]			
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

Powyższe 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 wariancie podstawowym niniejszej analizy prawdopodobieństwo progresji u pacjentów bez SVR ze stanu F0 do F1, ze stanu F1 do F2, ze stanu F2 do F3 oraz ze stanu F3 do F4 (marskość) przyjęto na podstawie obliczeń z wykorzystaniem danych o średnim prawdopodobieństwie progresji z pracy Erman 2015, jako najnowszych i najbardziej wiarygodnych spośród dostępnych. W analizie wrażliwości (scenariusz 6) przeprowadzono obliczenia przy założeniu odpowiednio maksymalnego i minimalnego tempa progresji choroby uzyskanej na podstawie danych o progresji z pracy Erman 2015 (górną i dolną granicę 95% przedziału ufności).

Włóknienie od stanu F0 do F4 u chorych z SVR

W przypadku uzyskania SVR w stanach zdrowia określonych poziomem włóknienia od F0 do F3 zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu nie występuje dalsza progresja choroby, nie jest zatem możliwe bezpośrednie przejście do stanu zdrowia F4. Pacjent z włóknieniem wątroby w stopniu od F0 do F3 po uzyskaniu SVR przebywa w tym stanie zdrowia do momentu wystąpienia reinfekcji wirusa. Opis danych na podstawie których określono prawdopodobieństwo ponownego zakażenia znajduje się w rozdziale 3.4.5.

3.4.2. Niewyrównana marskość wątroby

W niniejszym rozdziale opisano dane na podstawie których wyznaczono prawdopodobieństwo progresji do stanu „niewyrównana marskość wątroby”. Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 2.2, 4.1) przejście to jest możliwe ze stanu F4 (CC) bez SVR.

F4 (marskość 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 [85], Ng 2011 [82] oraz Konerman 2014 [86]. 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 żyłaków 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. Finalnie odpowiednie dane znaleziono w 5 badaniach włączonych do przeglądu Alazawi 2010,

Dodatkowo do obliczeń włączono 5 publikacji Huang 2015 [87], Samonakis 2014 [88], Xu 2015 [89], Petta 2016 [90] i Nahon 2017 [91]) 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 j progresję określano poprzez wyznaczenie liczby zdarzeń w przeliczeniu na osobolata (pacjentolata), podobnie jak w pracy Bruno 2009.

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

Tabela 37.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak F4 (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. progresji
Bruno 2009 [92]	324	Zapadalność DC na poziomie 3,70 / 100 osobolat	3,70%
Fattovich 1997 [93]	355	po 5 latach 18% osób z DC	3,90%
Hu 1999 [94]	112	Zapadalność DC na poziomie 4,4% rocznie	4,40%
Serfaty 1998 [95]	103	po 4 latach 20% osób z DC	5,43%
Toshikuni 2009 [96]	152	Zapadalność DC na poziomie 5,6% rocznie (wśród WCW)	5,60%
Huang 2015 [87]	73	po 18 latach 30% osób bez DC	6,47%
Samonakis 2014 [88]	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%
	215	średnia z badania	7,69%
Xu 2015 [89]	408	po 7 latach 55,8% osób bez DC ^a	8,00%
Petta 2016 [90]	220	2,72 zdarzenia na 100 osobolat	2,72%
	198 ^d	6,98 zdarzenia na 100 osobolat	6,98%
	418	średnia z badania	4,74%
Nahon 2017 [91]	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

W wariacie podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie średniego prawdopodobieństwa zgonu obliczonego na podstawie danych z wszystkich publikacji. W celu zbadania wpływu zmiany prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC (bez SVR) do DC na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz 6). W tym celu wykorzystano dane z badań Xu 2015 oraz Bruno 2009, na podstawie których obliczone prawdopodobieństwo jest odpowiednio najwyższe / najniższe.

F4 (marskość CC) z SVR → DC

Zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu przejście ze stanu CC w przypadku uzyskania SVR do stanu DC nie jest możliwe.

3.4.3. Rak wątrobowokomórkowy

W niniejszym rozdziale opisano dane na podstawie których wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowokomórkowego. Zgodnie ze strukturą modelu (rozd. 2.2, 4.1) przejście do tego stanu zdrowia możliwe jest z następujących stanów:

- F4 (CC) z lub bez SVR → HCC,
- DC → HCC.

F4 (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 [85], odnalezionym w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozd. A.1.4). Wartość ryzyka przyjęto wprost z przeglądu Alazawi 2010 na poziomie 3,36% rocznie.

Dodatkowo dane dotyczące wystąpienia HCC odnaleziono również w badaniach: Huang 2015 [87], Xu 2015 [89], Zhang 2015 [97], Petta 2016 i Nahon 2017 [91]. W 4 badaniach na wykresach dostępne są dane długoterminowe dotyczące progresji do stanu HCC. Odpowiednie wartości zostały wyznaczone 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 38.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F4 (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. progresji
Alazawi 2010 [85]	2 386	metaanaliza danych z 12 badań	3,36%
Huang 2015 [87]	73	po 18 latach 51% osób bez progresji	3,67%
Xu [89]	408	7-letnia progresja: 13,2%	2,00%
Zhang 2015 [97]	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 [90]	220	2,87 zdarzenia na 100 osobolat	2,87%
	198	4,65 zdarzenia na 100 osobolat ^c	4,56%
	418	średnia z badania	3,71%
Nahon 2017 [91]	1 033	Po 106 miesiącach 35,2% osób z HCC ^d	4,80%
Średnia	-	-	3,67%

a) pacjenci z wysoką obecnością komórek gwiazdzystych wątroby; b) pacjenci z niską obecnością komórek gwiazdzystych wątroby; c) grupa osób z dodatkowymi żylakami przelyku; d) wartość szczytana z wykresu

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie średniego prawdopodobieństwa zgonu obliczonego na podstawie danych z wszystkich publikacji. W celu zbadania wpływu zmiany prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC (bez SVR) do HCC na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz 6). W tym celu wykorzystano dane z badań Nahon 2017 oraz Xu 2015, na podstawie których obliczone prawdopodobieństwo jest odpowiednio najwyższe / najniższe.

F4 (CC) z SVR → HCC

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia HCC u pacjentów z CC, u których uzyskano SVR odnaleziono w dwóch przeglądach / metaanalizach:

- Singal 2010 [98] - metaanaliza wyników 14 badań przeprowadzonych w populacji chorych z marskością wątroby. Na ich podstawie obliczono, że współczynnik ryzyka względnego (RR, *risk ratio*) dla prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC do HCC u pacjentów z i bez SVR jest równy 0,350.
- Bang 2017 [99] – metaanaliza wyników 59 badań przeprowadzonych w populacji ogólnej chorych z WZW C. W ramach analizy w podgrupach wyróżniono podgrupę chorych z marskością wątroby i wyznaczono, że współczynnik iloraz szans (OR, *odds ratio*) dla prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC do HCC u pacjentów z i bez SVR jest równy 0,292.

Ponadto na podstawie danych z dwóch badań (Petta 2016 [90], Nahon 2017 [91]) możliwe było wyznaczenie współczynników RR. Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 39.
Progresja ze stanu CC do HCC u osób bez/z SVR – dane z metaanaliz

Publikacja	RR	OR	Prawdopodobieństwo progresji	
			bez SVR	z SVR
Singal 2010 [98]	0,350	-	3,67% ^a	1,28%
Bang 2017 [99]	-	0,292		1,10%

a) zgodnie z danymi z Tabela 38

Tabela 40.
Ryzyko względne wystąpienia HCC – dane z pojedynczych badań

Badanie	Okres obserwacji	Pacjenci z SVR			Pacjenci bez SVR			RR
		N	%	p ₁	N	%	p ₂	
Petta 2016 [90]	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 [91]	106 miesięcy ^b	653	10,58%	1,26%	1 033	35,23%	4,80%	0,262

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

Obliczone prawdopodobieństwa progresji ze stanu CC do HCC na podstawie danych z metaanaliz Singal 2010 oraz Bang 2017 są zbieżne. Ponadto obliczona wartość współczynnika RR na podstawie danych z badania Petta 2016 jest zbieżna 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).

W obliczeniach analizy zdecydowano się uwzględnić dane z metaanaliz. Uznano, że wyniki zebrane w ramach przeglądu charakteryzują się większą wiarygodnością niż dane z pojedynczych badań. Finalnie zdecydowano się wykorzystać dane z metaanalizy Bang 2017 jako nowszej spośród dwóch dostępnych.

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 [100] uwzględniono dane od 200 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego powikłania związanego z marskością wątroby (pacjenci z nowo zdiagnozowaną DC), u których nie stwierdzono HCC. W ramach cytowanego badania analizowano czas od pierwszej diagnozy DC do momentu wystąpienia HCC oraz badano dalsze przeżycie chorych z noworozpoznanym DC. W przypadku analizy tempa progresji to zgodnie z opublikowanymi danymi, w ciągu 5-letniego okresu obserwacji u 29,7% pacjentów z DC zdiagnozowano HCC. Przekłada się to na roczne prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego zdarzenia na poziomie 6,81%.

W pracy McDonald 2016 [101] 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). W badaniu dostępne są jednak wyniki analizy dla oceny występowania progresji ze stanu DC do HCC z wyłączeniem tej grupy chorych. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, w ciągu 5 lat od pierwszej hospitalizacji z powodu DC u 6,40% chorych miała miejsce hospitalizacja z powodu HCC. Przekłada się to na roczne prawdopodobieństwo wystąpienia HCC ze stanu DC 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 41.
Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu DC do HCC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	5-letnia progresja do stanu HCC	Roczne prawdop. progresji
Planas 2004 [100]	200	29,7%	6,81%
McDonald 2016 [101]	1 115 ^a	6,40%	1,31%
Średnia	-	-	2,15%

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

Podsumowanie

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 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 OR z metaanalizy Bang 2017.

Dla przejścia ze stanu DC do 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 42.
Roczne prawdopodobieństwo progresji do stanu HCC – wartości w obliczeniach analizy

Scenariusz analizy	F4 (CC) → HCC		DC → HCC	Opis scenariusza
	Brak SVR	SVR		
Analiza podstawowa	3,67%	1,10%	2,15%	-
Analiza wrażliwości (scenariusz 6a)	4,80%	1,45%	6,81%	maksymalny
Analiza wrażliwości (scenariusz 6b)	2,00%	0,59%	1,31%	minimalny

3.4.4. Przeszczep wątroby

W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa przeszczepienia wątroby ze stanu DC lub HCC wykorzystano dane z corocznych biuletynów udostępnianych przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” [102] oraz prognoz dotyczących liczby osób z DC i HCC będących następstwem przewlekłego WZW C (Flisiak 2015 [103]).

W biuletynach Poltransplantu podawane są liczby przeszczepów wątroby oraz liczby pacjentów oczekujących na przeszczep według wskazań. Zgodnie z danymi z lat 2005–2016, 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 43). Dane o wskazaniach do przeszczepu po raz ostatni były raportowane za rok 2009.

Tabela 43.
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	-	-	-
2011	530	300	-	-	-
2012	614	328	-	-	-
2013	553	336	-	-	-
2014	570	366	-	-	-
2015	540	332	-	-	-
2016	569	398	-	-	-
Średnia	-	-	16,85%	22,05%	2,42%

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

Dokładna liczba osób z DC oraz HCC spowodowanych przewlekłym WZW C w Polsce nie jest znana. Według szacunków dokonanych w opracowaniu Flisiak 2015 w 2016 roku liczba osób z przewlekłym WZW C oraz jednoczesnym DC i HCC wyniosła odpowiednio 1820 oraz 860 osób.

Na podstawie opisanych powyżej danych prawdopodobieństwo przeszczepienia wątroby w Polsce wynosi obecnie 4,18% u chorych z WZW C oraz DC i 0,97% u chorych z WZW C i HCC.

Tabela 44.
Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C - obliczenia

Stan zdrowia	Liczba osób z Polsce w 2016 roku	Liczba przeszczepów wątroby w Polsce w 2015 roku	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepu
DC	1 820 ^a	76 ^b	4,18%
HCC	860 ^a	8 ^c	0,97%

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

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) odnaleziono jedną publikację (Czerwiński 2016a [104]), w której były dostępne dane o wskazaniach do przeprowadzenia przeszczepu wątroby na podstawie danych z lat 2001-2011 (alternatywnie do danych z biuletynów Poltransplant, gdzie wykorzystano dane z lat 2005-2009). Jak wynika z zebranych danych od 1 749 przeszczepień, w 417 przypadkach wskazaniem była marskość wątroby wywołana zakażeniem HCV, co przekłada się udział 23,84%. Wartość ta jest zbieżna z wyznaczoną na podstawie danych z biuletynów (22,05%). W publikacji Czerwiński 2016a nie były dostępne dotyczące liczby wskazań z powodu HCC spowodowanego zakażeniem HCV.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 6), w celu zbadania wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy przeprowadzono obliczenia przy założeniu 10% zmiany wartości analizowanego parametru, w celu zbadania zmiany wartości analizowanych parametrów na wyniki analizy. Przyjęty arbitralnie zakres zmienności wydaje się wystarczający do uwzględnienia niepewności co do przyjętych wartości, które mogą wynikać m.in. z niedoszacowania lub przeszacowania liczby osób z DC lub HCC w Polsce.

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 45.
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%	0,97%	-
Analiza wrażliwości (scenariusz 6a)	4,60%	1,07%	maksymalny, +10%
Analiza wrażliwości (scenariusz 6b)	3,76%	0,87%	minimalny, -10%

3.4.5. Reinfekcja wirusa

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 2 przeglądy badań (Ng 2011 [82], Simmons 2016 [105]), 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 46.
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Simmons 2016

Grupa chorych z WZW C	Liczba badań	Typ badań	Liczba osób	Okres obserwacji
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

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 47.
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). Jak wynika z danych z rejestru EpiTer-2 [17,

18] odsetek osób z HIV wśród chorych zakażonych WZW C wynosi mniej niż 1%. Odsetek osób w grupie wysokiego ryzyka zakażenia (narkomani, więźniowie) nie jest znany.

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 [24]. Również 1% ryzyko reinfekcji przyjęto w analizie ekonomicznej dla produktu Zepatier [25]. W analizie ekonomicznej dla preparatu Daklinza w modelu ekonomicznym nie uwzględniano możliwości reinfekcji [27].

W wariacie podstawowym niniejszej analizy przyjęto prawdopodobieństwo reinfekcji na podstawie obliczeń przeprowadzonych na podstawie przeglądu Simmons 2016. W analizie wrażliwości (scenariusz 6) przeprowadzono obliczenia przy założeniu ryzyka nawrotu wirusa na poziomie 1% rocznie bądź przy założeniu braku możliwości reinfekcji. Pozwala to na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

3.4.6. Podsumowanie

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

Tabela 48.
Zestawienie rocznych prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia – podsumowanie danych wejściowych do modelu

Przejście	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 6)
Prawdopodobieństwo w przypadku SVR		
F0 → F1	0,00%	-
F1 → F2	0,00%	-
F2 → F3	0,00%	-
F3 → F4 (CC)	0,00%	-
F4 (CC) → DC	-	-
F4 (CC) → HCC	1,10%	1,45% / 0,59%
Prawdopodobieństwo w przypadku braku SVR		
F0 → F1	11,30%	12,40% / 10,30%
F1 → F2	8,60%	9,40% / 7,80%
F2 → F3	11,80%	12,90% / 10,80%
F3 → F4 (CC)	11,50%	12,70% / 10,40%
F4 (CC) → DC	5,92%	8,00% / 3,70%
F4 (CC) → HCC	3,67%	4,80% / 2,00%

Przejsie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 6)
Pozostałe przejścia		
DC → HCC	2,15%	6,81% / 1,31%
DC → przeszczep	4,18%	4,60% / 3,76%
HCC → przeszczep	0,97%	1,07% / 0,87%
SVR → brak SVR (reinfekcja)	0,19%	1,00% / 0,00%

3.5. Śmiertelność

Ryzyko zgonu pacjenta w początkowych stanach modelu (brak marskości, wyrównana marskość) przyjęto na takim samym poziomie jak w populacji ogólnej w Polsce. Oznacza to, że na wczesnym etapie choroby nie występuje zwiększone ryzyko zgonu z powodu przewlekłego WZW C. W przypadku wystąpienia powikłań wątrobowych (niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) oraz konieczności przeszczepienia wątroby określono specyficzne dla tych stanów zdrowia ryzyko zgonu zgodnie z odnalezionymi danymi. Wyznaczone wartości dotyczą rocznych prawdopodobieństw zgonu, zgodnie z długością cykli w modelu.

3.5.1. Brak marskości i marskość wyrównana

Ze względu na przyjęte założenie o takim samym prawdopodobieństwie zgonu w tej grupie chorych jak w populacji ogólnej, prawdopodobieństwo zgonu jest modelowane na podstawie tablic trwania życia opublikowanych przez GUS za rok 2016 [106]. Na podstawie danych o prawdopodobieństwie zgonu, osobno dla kobiet i mężczyzn oraz wyznaczonemu odsetkowi mężczyzn w grupie chorych z przewlekłym WZW C (rozdz. 3.1.2) obliczane jest średnie prawdopodobieństwo zgonu dla chorych w danej grupie wiekowej, osobno dla pacjenta w każdym wieku.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane z tablic trwania życia osobno dla kobiet i mężczyzn oraz uśrednione prawdopodobieństwo zgonu. Początkowy wiek pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie (rozdz. 3.1.2) wynosi 54 lata (analiza podstawowa) lub 44 lata (analiza wrażliwości).

Tabela 49.
Prawdopodobieństwo zgonu ze stanu brak CC / CC – wartości uwzględnione w modelu

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
44	0,00370	0,00130	0,00260	73	0,04096	0,01971	0,03121
45	0,00410	0,00145	0,00288	74	0,04412	0,02166	0,03381
46	0,00453	0,00162	0,00319	75	0,04766	0,02397	0,03679
47	0,00501	0,00181	0,00354	76	0,05161	0,02673	0,04019

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
48	0,00553	0,00201	0,00391	77	0,05602	0,02999	0,04407
49	0,00610	0,00224	0,00433	78	0,06090	0,03383	0,04848
50	0,00671	0,00249	0,00477	79	0,06627	0,03829	0,05343
51	0,00739	0,00276	0,00526	80	0,07212	0,04340	0,05894
52	0,00813	0,00306	0,00580	81	0,07847	0,04920	0,06504
53	0,00893	0,00340	0,00639	82	0,08531	0,05568	0,07171
54	0,00981	0,00377	0,00704	83	0,09266	0,06284	0,07897
55	0,01075	0,00417	0,00773	84	0,10051	0,07070	0,08683
56	0,01177	0,00461	0,00848	85	0,10888	0,07925	0,09528
57	0,01286	0,00508	0,00929	86	0,11781	0,08851	0,10436
58	0,01402	0,00559	0,01015	87	0,12730	0,09850	0,11408
59	0,01526	0,00614	0,01107	88	0,13741	0,10925	0,12449
60	0,01657	0,00673	0,01205	89	0,14818	0,12081	0,13562
61	0,01795	0,00737	0,01309	90	0,15959	0,13318	0,14747
62	0,01939	0,00804	0,01418	91	0,17184	0,14652	0,16022
63	0,02089	0,00877	0,01533	92	0,18480	0,16077	0,17377
64	0,02244	0,00954	0,01652	93	0,19848	0,17594	0,18813
65	0,02406	0,01036	0,01777	94	0,21289	0,19205	0,20332
66	0,02572	0,01124	0,01907	95	0,22802	0,20909	0,21933
67	0,02746	0,01216	0,02044	96	0,24387	0,22704	0,23615
68	0,02929	0,01315	0,02188	97	0,26043	0,24590	0,25376
69	0,03123	0,01420	0,02341	98	0,27768	0,26564	0,27215
70	0,03332	0,01535	0,02507	99	0,29562	0,28623	0,29131
71	0,03561	0,01662	0,02689	100+	0,31421	0,30764	0,31119
72	0,03814	0,01805	0,02892	-	-	-	-

Odsetek mężczyzn wśród chorych z przewlekłym WZW C w Polsce wynosi 54,1% (rozdz. 3.1.5)

3.5.2. Niewyrównana marskość wątroby

Śmiertelność pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (DC) określono na podstawie danych z długoterminowych badań odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline (rozdz. A.1.5). W każdym z 5 włączonych finalnie do analizy badań analizowano przeżycie pacjentów w okresie co najmniej 5-letnim, zaś na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie rocznych prawdopodobieństw zdarzeń. Dane z poszczególnych badań oraz wyznaczone na tej podstawie średnie roczne prawdopodobieństwa zgonu przedstawia poniższa tabela. Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane z możliwie najdłuższego okresu obserwacji, jaki był dostępny w badaniu.

Tabela 50.
Śmiertelność z powodu DC – dane z odnalezionych badań

Badanie	N	Dane w badaniu	Roczne prawdop. zgonu
Bruno 2016 [107]	113	20-letnie przeżycie: 4,83% ^a	14,06%
Huang 2015 [87]	85	6-letnie przeżycie: 28,43% ^a	18,91%
McDonald 2016 [108]	1 169	19-letnie przeżycie: 13,52% ^a	10,00%
Planas 2004 [100]	200	5-letnie przeżycie: 49,2%	12,67%
Samonakis 2014 [88]	164	15-letnie przeżycie: 28,95% ^a	7,93%
Średnia	-	-	10,81%

a) dane szcztane z wykresu

W wariacie podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie średniego prawdopodobieństwa zgonu obliczonego na podstawie danych z wszystkich 5 badań. W celu zbadania wpływu zmiany prawdopodobieństwa zgonu pacjenta w stanie DC na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz 7). W tym celu wykorzystano dane z badań Huang 2015 oraz Samonakis 2014, na podstawie których obliczone ryzyko zgonu jest odpowiednio najwyższe / najniższe.

3.5.3. Rak wątrobowokomórkowy

Śmiertelność pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) określono na podstawie danych z rejestrów odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline (rozd. A.1.6). Celem przeszukania była identyfikacja publikacji opisujących rejestry pacjentów z HCC ze szczególnym uwzględnieniem analizy przeżycia długoterminowego. Zidentyfikowano 8 prac, które spełniają wymagane warunki. W poniższej tabeli zestawiono ich krótką charakterystykę oraz najważniejsze dane.

Tabela 51.
Śmiertelność z powodu HCC – dane z odnalezionych rejestrów

Publikacja	Opis	Wyniki
Borie 2008 [109]	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%
El-Serag 2011 [110]	Amerykański rejestr świadczeń dla weteranów 1 480 pacjentów z HCC (1209 z HCV) w okresie 1997–2007	1-rocne przeżycie: 43%, 3-letnie przeżycie: 19% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 42%

Publikacja	Opis	Wyniki
Farinati 2016^a [111]	Włoski rejestr / baza danych nowotworów wątroby 5 183 pacjentów z HCC zarejestrowanych w okresie 1987-2012 61% (3160) pacjentów z WZW C	1-letnie 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 [112]	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 [113]	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%
Ollivier 2010 [114]	Rejestr nowotworów w Calvados 729 pacjentów z HCC zdiagnozowanych w okresie 1990–2002 90% pacjentów miało równocześnie marskość wątroby, w 13% przypadków była ona spowodowana HCV	1-letnie przeżycie: 37% 2-letnie przeżycie: 24% 3-letnie przeżycie: 16% 3-letnie przeżycie odpowiada rocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 46%
Sinn 2014 [115]	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 [116]	Rejestr nowotworów z Niemiec. 1 066 pacjentów z HCC (261 z HCV) w okresie 1998-2009	Lata 1998-2003: 1-letnie przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 33% 5-letnie przeżycie: 22% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 26% Lata 2004-2009: 1-letnie przeżycie: 56% 3-letnie przeżycie: 30% 5-letnie przeżycie: 23% 5-letnie przeżycie odpowiada średniorocznemu prawdopodobieństwu zgonu na poziomie 26%

a) dane z badania szczytane 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:

- w 3 publikacjach: Borie 2008, Ollivier 2010, El-Serag 2011 raportowały zbliżone wyniki w zakresie prawdopodobieństwa zgonu z powodu HCC (średniorocznie 41–46%),
- 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 7) 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 – dane z tego badania były wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT. 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.

3.5.4. Przeszczep wątroby i stan po przeszczepie

Dane dotyczące przeżycia pacjentów po przeszczepieniu wątroby dostępne są na stronie internetowej Europejskiego Rejestru Przeszczepów Wątroby (ELTR, *European Liver Transplantation Registry*) [117], zbierającego dane od 1968 roku. Do końca roku 2015 rejestr ELTR posiadał dane ze 168 ośrodków transplantacyjnych w 31 krajach, w tym z 4 ośrodków z Polski. Zgromadzono dane od 124 345 pacjentów, u których wykonano łącznie 137 863 przeszczepienia. Oprócz danych w zakresie ogólnego przeżycia, 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 rejestru ELTR w postaci slajdów, w momencie przeprowadzenia analizy danych, dostępne były dane opisujące przeżycie pacjentów, u których dokonano przeszczepienia w latach 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 spowodowanej HCV 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 52.
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 53.
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%

Polskie dane dotyczące przeżycia osób po przeszczepie wątroby są raportowane w biuletynach Poltransplant (rozdz. 3.4.4). Dostępne dane dotyczą jednak przeżycia wszystkich osób, bez wyróżnienia wskazania z powodu którego doszło do przeszczepienia wątroby. W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) odnaleziono jedną publikację (Czerwiński 2016b [118]), w której były dostępne dane o przeżyciu biorców z wyróżnieniem wybranych wskazań do przeprowadzenia przeszczepu wątroby. Dane w tej publikacji dotyczą przeszczepień wykonanych latach 2001-2011, ponadto opierają się na danych zbieranych przez Poltransplant.

W pierwszym roku po wykonaniu przeszczepu zgon nastąpił u 16% biorców z marskością wątroby spowodowanej HCV oraz 16% z nowotworem. Zgodnie z danymi dla przeżycia 5-letniego wyznaczona roczna śmiertelność dla kolejnych lat, wynosi 2,79% dla pacjentów z marskością wywołaną zakażeniem wirusowym oraz 5,50% dla pacjentów z nowotworem.

Tabela 54.
Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – dane na podstawie rejestru Poltransplant (Czerwiński 2016b)

Wskazanie do przeszczepu	Przeżycie po przeszczepie wątroby [lata]	
	1	5
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	84%	75%
Nowotwór	84%	67%

Tabela 55.

Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – roczne prawdopodobieństwa na podstawie danych z rejestru Poltransplant (Czerwiński 2016b)

Wskazanie do przeszczepu	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym	16,00%	2,79%
Nowotwór	16,00%	5,50%

Oszacowane na podstawie dostępnych źródeł danych prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym roku po przeszczepie są zbliżone. Większe różnice uzyskano dla oszacowanych prawdopodobieństw zgonu w kolejnych latach. W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie danych z rejestru ELTR uzyskanych w grupie chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby z powodu marskości wątroby wywołanej zakażeniem HCV. Dane te uznano za najbardziej wiarygodne ze względu na zgodność populacji pomiędzy rejestrem a pacjentami, którzy będą kwalifikować się do przeszczepu wątroby w modelu oraz ze względu na większą liczebność próby w rejestrze ELTR niż w rejestrze Poltransplant.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 7) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu prawdopodobieństw zgonu uzyskanych na podstawie danych z rejestru Poltransplant (wskazanie do przeszczepu – marskość wątroby wywołana zakażeniem wirusowym) lub na podstawie danych z rejestru ELTR w populacji, u której wskazaniem do przeszczepu był nowotwór wątroby. Warianty te stanowią odpowiednio maksymalny i minimalny scenariusz, gdzie prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku i kolejnych latach jest odpowiednio najwyższe / najniższe.

3.5.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie wartości parametrów określających roczne prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia.

Tabela 56.

Prawdopodobieństwo zgonu z poszczególnych stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie

Zgon ze stanu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 7)
Brak CC / CC	jak w populacji ogólnej (Tabela 49)	-
DC	10,81%	18,91% / 7,93%
HCC	27,15%	42,10% / jak w wariancie podstawowym
LT stan po LT	18,00% 4,57%	16,00% / 16,00% 6,94% / 2,79%

a) LT – pierwszy rok po przeszczepieniu, stan po LT – kolejne lata po przeszczepieniu

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie ze strukturą modelu potrzebne były dane dla następujących stanów zdrowia:

- zwłóknienie wątroby w stopniu F0, F1, F2, F3 lub F4 (CC),
- SVR ze stanu łagodne zwłóknienie wątroby (F0-F1),
- SVR ze stanu umiarkowane zwłóknienie wątroby (F2-F3),
- SVR ze stanu marskość wątroby (F4),
- niewyrównana marskość wątroby (DC),
- rak wątrobowokomórkowy (HCC),
- przeszczep wątroby (1. rok po przeszczepie) (LT),
- przeszczep wątroby (kolejne lata po przeszczepie).

Oprócz wartości użyteczności dla stanów zdrowia model dopuszcza uwzględnienie zmian użyteczności stanów zdrowia w związku 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 przeprowadzonego przeszukania znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.2). W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionych i włączonych do analizy badań.

Tabela 57.
Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW C

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Bjornsson 2009 [119]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 472)	EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Chong 2003 [120]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie, pacjenci z SVR (n = 193)	VAS, SG, HUI-3, EQ-5D (brytyjskie normy), SF-36
Gutteling 2006 [121]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 1175)	SF-6D, inne
Hsu 2008 [122], Hsu 2011 [123]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 751)	HUI-2, HUI-3, TTO, SF-36, inne
Longworth 2003 [124]	Dorośli pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu wątroby (n = 524)	EQ-5D, SF-6D
Pol 2015 [125]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 831)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Samp 2015 [126]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 297)	EQ-5D (francuskie normy)
Scalone 2013 [127]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby (n = 1088)	EQ-5D (brytyjskie normy)
Schwarzinger 2015 [128]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 357)	VAS, EQ-5D (francuskie normy)
Sherman 2004 [129]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 124)	VAS, SG, TTO, SF-36, inne
Siebert 2001 [130], Siebert 2003 [131]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 348, w kolejnej edycji n = 428)	VAS, TTO, SG, EQ-5D ^a , RS, ocena lekarzy
Vargas 2015 [132]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 28)	EQ-5D (chiljskie normy)
Wells 2004 [133]	Pacjenci z marskością wątroby (n = 114)	TTO
Wright 2006 [134]	Pacjenci z przewlekłym WZW C (n = 296), pacjenci oczekujący na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)

Publikacja	Badana populacja	Metoda oceny jakości życia / użyteczności
Younossi 1999 [135]	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 [136]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, inne
Younossi 2015 [137]	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 [138]	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 [139]	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 – Heal h Utility Index, RS – Rating Scale

Wśród odnalezionych publikacji są dane dla użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych zarówno bezpośrednimi metodami pomiaru (TTO, SG, VAS), jak i metodami pośrednimi (kwestionariusze EQ-5D, HUI-2, HUI-3). Stosowanie metod bezpośrednich prowadzi bardzo często do uzyskania wyższych wartości użyteczności od wartości jakie nadałaby takim stanom zdrowia reprezentatywna grupa z populacji ogólnej [140, 141]. Z tego też powodu powstały kwestionariusze, w których pacjenci określają swój stan zdrowia, nie oceniając preferencji z nim związanych. Ta ocena dokonywana jest przez wybraną grupę reprezentacyjną z populacji ogólnej przy zastosowanie bezpośredniej metody pomiaru do odpowiedzi z kwestionariusza. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5], preferowanymi wartościami dla użyteczności stanów zdrowia są otrzymane za pomocą pomiarów pośrednich. W analizie zdecydowano skorzystać się z danych uzyskanych taką metodą.

W odnalezionych badaniach najczęściej wykorzystywanymi kwestionariuszami były EQ-5D, HUI-2 oraz HUI-3. Wytyczne zalecają korzystanie w obrębie analizy z jednej wybranej metody pomiaru do uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia. Z tego względu zdecydowano wykorzystać się użyteczności otrzymane za pomocą kwestionariusza EQ-5D, ze względu na to, że takie wyniki znalazły się w dużej liczbie publikacji oraz jest to kwestionariusz rekomendowany przez AOTMiT [5]

W poniższej tabeli przedstawione zostały wartości użyteczności raportowane w różnych publikacjach z podziałem na różne metody ich uzyskania (Tabela 58).

Tabela 58.
 Użyteczności stanów zdrowia przedstawione w badaniach dotyczących WZW C.

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
Łagodne / umiarkowane WZW C (F0-F3)							
Bjornsson 2009 [119]	0,81	-	-	-	-	-	-
Chong 2003 [120]	0,76	-	0,79	0,70	-	0,73 ^c	-
Hsu 2008 [122]	-	0,82	-	-	-	0,76 ^b ; 0,62 ^c	0,67
Hsu 2011 [123]	-	0,80	-	-	-	0,73 ^b , 0,57 ^c	0,66
Pol 2015 [125]	F0-F1: 0,82 F2: 0,78	-	-	F0-F1: 0,72 F2: 0,652	-	-	-
Samp 2014 [126]	bezobjaw.: 0,83 objawowe: 0,65	-	-	-	-	-	-
Scalone 2013 [127]	0,82	-	-	-	-	-	-
Schwarzinger 2015 [128]	F0-F2:0,82	-	-	-	-	-	-
Sherman 2004 [129]	-	0,85	0,81	0,67	-	-	-
Siebert 2001 [130]	łagodne: 0,83 umiarkowane: 0,76	-	-	-	łagodne: 0,95 ^a umiark.: 0,92 ^a	-	-
Vargas 2015 [132]	F0-F3: 0,686	-	-	-	-	-	-
Younossi 2001 [136]	-	-	-	-	-	0,84 ^b	-
Younossi 2015 [137]	-	-	-	-	-	-	F0-F2: 0,724
Younossi 2017 [139]	-	-	-	-	-	-	0,711
Wright 2006 [134]	łagodne: 0,77 umiarkowane: 0,66	-	-	-	-	-	-
Marskość wątroby (F4)							
Bjornsson 2009 [119]	0,75	-	-	-	-	-	-
Chong 2003 [120]	0,74	-	0,80	0,65	-	0,74 ^c	-
Hsu 2008 [122]	-	0,84	-	-	-	0,71 ^b , 0,56 ^c	0,61
Hsu 2012 [123]	-	0,78 ^f	-	-	-	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Pol 2015 [125]	F3-F4: 0,67	-	-	F3-F4: 0,559	-	-	-
Samp 2014 [126]	0,62	-	-	-	-	-	-
Scalone 2013 [127]	0,73	-	-	-	-	-	-
Schwarzinger 2015 [128]	F3-F4:0,76	-	-	-	-	-	-
Sherman 2004 [129]	-	0,79	0,83	0,51	-	-	-
Siebert 2001 [130]	0,74	-	-	-	0,89 ^a	-	-
Vargas 2015 [132]	0,682	-	-	-	-	-	-
Younossi 2001 [136]	-	-	-	-	-	0,82 ^b	-
Younossi 2015 [137]	-	-	-	-	-	-	F3-F4: 0,690
Younossi 2017 [139]	-	-	-	-	-	-	0,688
Wright 2006 [134]	0,55	-	-	-	-	-	-

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
Niewyrównana marskość wątroby (DC)							
Bjornsson 2009 [119]	0,66	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [120]	0,66	–	0,60	0,57	–	0,69 ^c	–
Hsu 2008 [122]	–	0,76	–	–	–	0,72 ^b , 0,55 ^c	0,63
Hsu 2012 [123]	–	0,78 ^f	–	–	–	0,69 ^b ; 0,51 ^c	0,61 ^f
Pol 2015 [125]	0,51	–	–	0,554	–	–	–
Samp 2014 [126]	0,41	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [129]	–	0,72	0,72	0,66	–	–	–
Siebert 2001 [130]	0,72	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Vargas 2015 [132]	0,536	–	–	–	–	–	–
Younossi 2001 [136]	–	–	–	–	–	0,46–0,71 ^b	–
Younossi 2017 [139]	–	–	–	–	–	–	0,616
Wright 2006 [134]	0,45	–	–	–	–	–	–
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)							
Chong 2003 [120]	0,65	–	0,72	0,55	–	0,51 ^c	–
Hsu 2011 [123]	–	0,78	–	–	–	0,72 ^b , 0,56 ^c	0,61
Pol 2015 [125]	0,51	–	–	0,554	–	–	–
Scalone 2013 [127]	0,76	–	–	–	–	–	–
Siebert 2001 [130]	–	–	–	–	0,81 ^a	–	–
Vargas 2015 [132]	0,952	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [134]	0,45	–	–	–	–	–	–
Przeszczep wątroby (LT)							
Chong 2003 [120]	0,69	–	0,73	0,65	–	0,70 ^c	–
Hsu 2011 [123]	–	0,80	–	–	–	0,75 ^b , 0,64 ^c	0,65
Pol 2015 [125]	0,46	–	–	0,52	–	–	–
Scalone 2013 [127]	0,77	–	–	–	–	–	–
Sherman 2004 [129]	–	0,81	0,72	0,62	–	–	–
Siebert 2001 [130]	0,79	–	–	–	0,86 ^a	–	–
Vargas 2015 [132]	0,572	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [134]	0,45	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003 [124]	0,52	–	–	–	–	0,52	0,61
Kolejne lata po przeszczepie							
Wright 2006 [134]	0,67	–	–	–	–	–	–
Longworth 2003 [124]	0,61	–	–	–	–	–	0,62
Pol 2015 [125]	0,80	–	–	0,73	–	–	–
Vargas 2015 [132]	0,904	–	–	–	–	–	–

Badanie	Użyteczność w zależności od wykorzystanej metody pomiaru						
	EQ-5D	TTO	SG	VAS	RS	HUI	SF-6D
SVR							
Bjornsson 2009 [119]	0,79	–	–	–	–	–	–
Chong 2003 [120]	0,83	–	0,86	0,74	–	0,77 ^c	–
Hsu 2011 [123]	–	0,88	–	–	–	0,80 ^b , 0,70 ^c	0,71
Pol 2015 [125]	F0-F1: 0,95 F2-F4: 0,85	–	–	F0-F1: 0,802 F2-F4: 0,661	–	–	–
Vargas 2015 [132]	F0-F1: 1,00 F2-F3: 1,00 F4: 0,798	–	–	–	–	–	–
Wright 2006 [134]	łagodne: 0,82 umiarkowane: 0,72	–	–	–	–	–	–
Younossi 2016 [138]	–	–	–	–	–	–	0,047 0,025 ^d

Kompletne dane dla wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oraz otrzymanych za pomocą EQ-5D znaleziono w 4 pracach. Dane w jednej z nich (Vargas 2015 [132]) zostały uznane za mało wiarygodne i nie wykorzystano ich w dalszej części prac. Taka ocena wynika m.in. z bardzo wysokiej wartości użyteczności dla stanu zdrowia HCC.

Publikacja Wright 2006 [134] to raport HTA w którym oceniono opłacalność terapii IFN a2b + RBV w porównaniu z leczeniem objawowym. 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 [142]. 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 59).

Tabela 59.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z 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 ^a	80	0,65
Leczenie umiarkowanego WZW C ^a	–	0,55
Marskość wątroby	40	0,55
DC	64	0,45
HCC	64	0,45
Przeszczep	–	0,45
Po przeszczepie	–	0,67
SVR po łagodnym WZW C	24	0,82
SVR po umiarkowanym WZW C	21	0,72

a) stany zdrowia nie uwzględnione w niniejszej analizie; dane o zmianie użyteczności w związku z prowadzonym leczeniem opisano w rozdz. 3.6.2

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. W związku z powyższym raport Wright 2006 uznano za wiarygodne źródło danych o użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW C, co potwierdziło stanowisko agencji NICE opiniującej wniosek z ich wykorzystaniem.

W badaniu Chong 2003 [120] przedstawione zostały dane na temat użyteczności stanów zdrowia dla 193 pacjentów chorych na WZW C leczonych ambulatoryjnie w Kanadzie. Użyteczności stanów zdrowia uzyskano m.in. za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla którego zastosowano brytyjskie normy użyteczności. Wartości EQ-5D zawarte w badaniu w podziale na stany zdrowia zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z 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

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	EQ-5D
DC	9	0,66
HCC	15	0,65
Przeszczep	30	0,69
SVR	36	0,83

Badanie Pol 2015 [125] przeprowadzone zostało we Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech. 60 lekarzy z każdego z tych krajów miało przedstawić dane dla kolejnych 10 pacjentów ambulatoryjnych z WZW C. Lekarze byli proszeni o przedstawienie charakterystyki demograficznej oraz klinicznej, oraz wyników kwestionariusza EQ-5D wypełnionego przez pacjentów. Do wyznaczenia wartości użyteczności zostały wykorzystane francuskie normy użyteczności. Wyniki dotyczące wartości użyteczności EQ-5D z badania Pol 2015 z podziałem na poszczególne stany zdrowia zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z 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

Ostatecznie w analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać dane z publikacji Wright 2006. Wartości użyteczności w tej pracy wyznaczone były dla większej liczby osób niż w badaniu Chong 2003. Co więcej dane z publikacji Wright 2006 były wykorzystywane we wszystkich analizach ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT dotyczących leczenia WZW C [20–27]. Zdecydowano się nie wykorzystywać danych z publikacji Pol 2015, ze względu na dotychczasowy format publikacji (poster / abstrakt). Na dzień w którym przeprowadzane było przeszukanie (rozdz. A.1.2) nie był dostępny pełny tekst badania.

Dane z publikacji Chong 2003 oraz Pol 2015 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz 8) w celu określenia wpływu zmiany źródła danych na wyniki analizy. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w niniejszej analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Użyteczności stanów zdrowia – dane uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Wright 2006 (analiza podstawowa)	Chong 2003 (scenariusz 8a)	Poi 2015 (scenariusz b)
F0	0,77	0,76	0,82
F1	0,77	0,76	0,82
F2	0,66	0,76	0,78
F3	0,66	0,76	0,67
F4	0,55	0,74	0,67
SVR F0-F1	0,82	0,83	0,95
SVR F2-F3	0,72	0,83	0,85
SVR F4	0,605 ^a	0,81 ^b	0,85
DC	0,45	0,66	0,51
HCC	0,45	0,65	0,51
Przeszczep	0,45	0,69	0,46
Po przeszczepie	0,67	0,69	0,60

a) w pracy Wright 2006 nie uwzględniono użyteczności dla tego stanu zdrowia; wzrost użyteczności związany z uzyskaniem SVR ze stanu F0-F1 wynosi 0,05 oraz ze stanu F2-F3 wynosi 0,06 (średnio 0,055) i na tej podstawie obliczono wzrost użyteczności ze stanu F4 po uzyskaniu SVR ($0,55 + 0,055 = 0,605$);

b) w pracy Chong 2003 nie uwzględniony był podział na stany SVR F0-F3 oraz SVR F4, różnica w użyteczności między stanami F0-F3 a SVR wynosi 0,07, ten wzrost użyteczności zastosowano dla stanu SVR F4 ($0,74 + 0,07 = 0,81$)

3.6.2. Zmiana użyteczności związana z terapią

W modelu oryginalnym istnieje możliwość uwzględnienia zmiany użyteczności stanu zdrowia w momencie trwania terapii. Wartości te zostały wyznaczone na podstawie szczegółowych danych z badań klinicznych. W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozd. A.1.2) nie odnaleziono danych, które pozwalałyby na określenie zmian wartości użyteczności dla poszczególnych schematów leczenia. Z tego względu w dalszej części rozdziału przedstawiono dane zaimplementowane w oryginalnym modelu przez jego autorów.

Schematy leczenia oparte na GLE/PIB (Maviret)

W oryginalnym modelu terapia z wykorzystaniem schematów opartych na GLE/PIB prowadzi do wzrostu użyteczności stanu zdrowia. Zmiana ta zależna jest od czasu trwania leczenia.

Tabela 63.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na GLE/PIB

Schemat	Zmiana użyteczności
GP8	0,0035
GP12	0,0069
GP16	0,0041

Schematy leczenia oparte na OBV/PTV/r ± DSV ± RBV (Viekirax, Exviera)

W oryginalnym modelu terapia z wykorzystaniem schematów opartych na OBV/PTV/r ± DSV zależna jest od czasu trwania leczenia, populacji w której prowadzona jest terapia ze względu na poziom włóknienia oraz ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe. Szczegółowe dane o zmianie użyteczności związanej z terapią dla każdego schematu w możliwych podgrupach pacjentów znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Inputs – Abbvie 3D_2D'. Ze względu na znaczną ilość danych, w poniższej tabeli zestawiono informację o możliwym zakresie zmian użyteczności.

Tabela 64.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na OBV/PTV/r ± DSV ± RBV

Schemat	Zmiana użyteczności
3DR8, 3DR12, 3DR12	-0,0138 do 0,0081
2DR12	-0,0046 do 0,0072

Schematy leczenia oparte na LDV/SOF ± RBV (Harvoni)

W oryginalnym modelu terapia za pomocą schematów opartych na LDV/SOF bez rybawiryny nie prowadzi do zmiany użyteczności związanej z terapią. W przypadku dodania rybawiryny ma miejsce spadek użyteczności.

Tabela 65.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na LDV/SOF ± RBV

Schemat	Zmiana użyteczności
LS8, LS12, LS24	brak zmiany
LSR12	-0,0101

Schematy leczenia oparte na GZR/EBR ± RBV (Zepatier)

W oryginalnym modelu przyjęto, że terapia za pomocą schematów opartych na GZR/EBR nie wpływa na zmianę użyteczności, bez względu na to, czy schemat leczenia jest bez/z rybawiryną.

Tabela 66.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na GZR/EBR ± RBV

Schemat	Zmiana użyteczności
GE12, GER16	brak zmiany

Schematy leczenia oparte na DCV (Daklinza)

W oryginalnym modelu przyjęto, że leczenie za pomocą schematu DCV + ASV (chorzy z GT1b) prowadzi do wzrostu użyteczności stanu zdrowia. W przypadku leczenia za pomocą schematu

DCV + SOF (chorzy z GT3) zmiana użyteczności zależna jest od charakterystyki populacji docelowej ze względu na wcześniejsze leczenie.

Tabela 67.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na DCV

Schemat	Zmiana użyteczności
DA24	0,0027
DS12	-0,0017 (TN) / -0,0081 (TE)

Schematy leczenia oparte na SOF ± PegIFN + RBV (Sovaldi)

W oryginalnym modelu przyjęto, że leczenie za pomocą schematu SOF ± PegIFN + RBV prowadzi do spadku użyteczności stanu zdrowia. W oryginalnym modelu nie uwzględniono schematu SR16. na potrzeby obliczeń w niniejszej analizie przyjęto, że zmiana użyteczności dla tego schematu jest równa średniej zmian dla schematów SR12 i SR24.

Tabela 68.
Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na SOF

Schemat	Zmiana użyteczności
SR12	-0,0007 (TN) / -0,0057 (TE)
SR16	-0,0126 (TN) / -0,0151 (TE)
SR24	-0,0245
SPR12	-0,0342
SPR24	-0,0342

Podsumowanie

W związku z brakiem możliwości odtworzenia obliczeń autorów oryginalnego modelu oraz niepewny charakter danych zdecydowano się na nieuwzględnienie zmian użyteczności stanów zdrowia związanych z terapią przeciwwirusową w wariantach podstawowym. Biorąc pod uwagę, że terapia za pomocą GLE/PIB prowadzi do możliwie najwyższego wzrostu użyteczności w porównaniu z danymi dla komparatorów, zastosowanie takiego podejścia ma charakter konserwatywny. Wpływ uwzględnienia zmiany użyteczności dla poszczególnych schematów na wyniki analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 9).

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

W analizie uwzględniono koszty następujących leków przeciwwirusowych:

- GLE/PIB (Maviret),
- OBV/PTV/r (Viekirax),
- DSV (Exviera),
- LDV/SOF (Harvoni),
- SOF (Sovaldi),
- GZR/EBR (Zepatier),
- DCV (Daklinza),
- ASV (Sunvepra),
- RBV (Rebetol i Copegus),
- PegIFN α (Pegasys).

[REDACTED]

GLE/PIB (Maviret)

Ceny preparatu Maviret 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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

OBV/PTV/r, DSV (Viekirax, Exviera)

W celu określenia rzeczywistych cen preparatów Viekirax i Exviera przeanalizowano dane raportowane przez NFZ w komunikatach DGL oraz poszukiwano przetargów zawartych przez szpitale na zakup tych produktów leczniczych.

Spośród odnalezionych przetargów jedynie w dwóch zawartych w 2017 roku informacje o wyniku zaprezentowano oddzielnie dla preparatów Viekirax i Exviera. W przypadku pozostałych przetargów podany był jedynie łączny koszt zakupu obu preparatów - na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie cen każdego z preparatów z osobna, w związku z tym w dalszych obliczeniach przetargi te nie zostały wykorzystane.

Średnie ceny opakowania preparatów Viekirax i Exviera wyznaczone na podstawie uwzględnionych przetargów ważone ich sprzedażą w uwzględnionych przetargach wynoszą odpowiednio 11 950,00 zł i 1 050,00 zł (Tabela 70).

Tabela 70.
Ceny preparatów Viekirax i Exviera na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Preparat	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie [143]	15.02.2017 r.	Viekirax	1200	14 340 000,00 zł	11 950,00 zł
		Exviera	1000	1 050 000,00 zł	1 050,00 zł
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego [144]	25.05.2017 r.	Viekirax	688	8 221 596,42	11 949,99 zł
		Exviera	688	722 398,35	1 050,00 zł

Średnie ceny opakowania preparatów Viekirax i Exviera wyznaczone na podstawie komunikatów DGL za okres czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku ważone ich sprzedażą w tym okresie wynoszą odpowiednio 15 739 zł i 1 364 zł (Tabela 71).

Tabela 71.
Średnie ceny preparatów Viekirax i Exviera na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Kwota refundacji za okres 06.2016-05.2017	Liczba zrefundowanych opakowań za okres 06.2016-05.2017	Cena hurtowa za opakowanie
Viekirax	195 849 770 zł	12443,95	15 739 zł
Exviera	15 883 662 zł	11649,11	1 364 zł

Zgodnie z informacjami zawartymi w odnalezionych przetargach rzeczywiste ceny preparatów Viekirax i Exviera mogą być niższe niż te raportowane w komunikatach DGL. [REDACTED]

Poniżej przedstawiono koszty OBV/PTV/r i DSV wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 72).

Tabela 72.
Ceny OBV/PTV/r i DSV – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za tabletkę
OBV/PTV/r	Viekirax	12,5 + 75 + 50 mg	56 tabl.	-	-	11 950,00 zł	213,39 zł
DSV	Exviera	250 mg	56 tabl.	-	-	1 050,00 zł	18,75 zł
OBV/PTV/r	Viekirax	12,5 + 75 + 50 mg	56 tabl.	49 749,23 zł	53 729,17 zł	56 415,63 zł	1 007,42 zł
DSV	Exviera	250 mg	56 tabl.	4 326,02 zł	4 672,10 zł	4 905,71 zł	87,60 zł

GZR/EBR (Zepatier)

W celu określenia rzeczywistej ceny preparatu Zepatier przeanalizowano dane raportowane przez NFZ w komunikatach DGL oraz poszukiwano przetargów zawartych przez szpitale na zakup tego produktu leczniczego w 2017 roku.

Zepatier jest refundowany w Polsce od maja 2017 roku. Wobec tego w momencie zakończenia prac nad analizą dane refundacyjne NFZ dla tego preparatu dostępne były jedynie za maj 2017 roku [29, 145] (Tabela 73).

Tabela 73.
Cena preparatu Zepatier na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Kwota refundacji za 05.2017	Liczba zrefundowanych opakowań za 05.2017	Cena hurtowa za opakowanie
Zepatier	38 999 zł	5	7 800 zł

Odnaleziono 8 przetargów na zakup preparatu Zepatier. Ceny opakowania preparatu wyznaczone na podstawie informacji zaczerpniętych z odnalezionych przetargów są jednakowe i wynoszą 7 800,00 zł, co odpowiada cenie preparatu Zepatier wyznaczonej na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Dane z odnalezionych przetargów zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Ceny preparatu Zepatier na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego [146]	19.06.2017	120	935 999,71 zł	7 800,00 zł
Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Borowicza w Bydgoszczy [147]	18.05.2017	150	1 169 999,64 zł	7 800,00 zł
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego [131]	25.05.2017	46	358 799,89 zł	7 800,00 zł

Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego SPZOZ w Krakowie [148]	12.05.2017	45	350 999,89 zł	7 800,00 zł
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o. [149]	12.05.2017	300	2 339 999,28 zł	7 800,00 zł
Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o. [150]	19.05.2017	30	233 999,93 zł	7 800,00 zł
Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu [151]	30.05.2017	90	701 999,78 zł	7 800,00 zł
Wielospecjalistyczny szpital miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu [152]	20.07.2017	120	935 999,71 zł	7 800,00 zł

██████████ cena preparatu Zepatier została zaczerpnięta z wykazu leków refundowanych [41].

Poniżej przedstawiono koszty GZR/EBR wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 75).

Tabela 75.
Cena GZR/EBR – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za tabletkę
GZR/EBR	Zepatier	100 + 50 mg	28 tabl.	-	-	7 800,00 zł	278,57 zł
GZR/EBR	Zepatier	100 + 50 mg	28 tabl.	42 408,16 zł	45 800,81 zł	48 090,85 zł	1 717,53 zł

LDV/SOF (Harvoni)

W celu określenia rzeczywistej ceny preparatu Harvoni przeanalizowano dane raportowane przez NFZ w komunikatach DGL oraz poszukiwano przetargów zawartych przez szpitale na zakup tego produktu leczniczego w 2017 roku.

Odnaleziono 7 przetargów na zakup preparatu Harvoni. Ceny opakowania preparatu wyznaczone na podstawie informacji zaczerpniętych z niemal wszystkich odnalezionych przetargów są jednakowe i wynoszą 73 710,00 zł, co odpowiada oficjalnej cenie preparatu Harvoni na wykazie leków refundowanych [41]. Dane z odnalezionych przetargów zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.
Ceny preparatu Harvoni na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego [144]	25.05.2017	210	15 479 100 zł	73 710 zł

Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o. [153]	10.03.2017	78	5 749 380 zł	73 710 zł
Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o. [149]	12.05.2017	150	11 056 500 zł	73 710 zł
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie [154]	08.02.2017	10	737 100 zł	73 710 zł
Wojewódzki szpital zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu [155]	27.03.2017	3	221 130 zł	73 710 zł
Wielospecjalistyczny szpital miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu [156]	29.06.2017	12	884 520 zł	73 710 zł
Szpital wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie [157]	21.01.2017	50	3 683 500 zł	73 670 zł

Średnia cena opakowania preparatu Harvoni wyznaczona na podstawie komunikatu DGL za ostatni dostępny miesiąc, tj. maj 2017 roku, wynosi 13 809,19 zł (Tabela 71) i jest niższa od uzyskanej przy uwzględnieniu danych z komunikatów DGL dla okresu czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku. [29, 145]

Tabela 77.
Średnia cena preparatu Harvoni na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Okres, które dotyczą uwzględnione dane	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena hurtowa za opakowanie
Harvoni	05.2017	8 624 394 zł	625	13 809,19 zł
Harvoni	06.2016 - 05.2017	189 385 146 zł	9 872	19 184,27 zł

Poniżej przedstawiono koszty LDV/SOF wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 78).

Tabela 78.
Cena LDV/SOF – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za tabletkę
LDV/SOF	Harvoni	90 + 400 mg	28 tabl.	-	-	13 809,19 zł	493,19 zł
LDV/SOF	Harvoni	90 + 400 mg	28 tabl.	65 000,00 zł	70 200,00 zł	73 710,00 zł	2 632,50 zł

SOF (Sovaldi)

W celu określenia rzeczywistej ceny preparatu Sovaldi przeanalizowano dane raportowane przez NFZ w komunikatach DGL oraz poszukiwano przetargów zawartych przez szpitale na dostawy zakup tego produktu leczniczego w 2017 rok.

Odnaleziono 4 przetargi na zakup preparatu Sovaldi. Ceny opakowania preparatu wyznaczone na podstawie informacji zaczerpniętych z wszystkich odnalezionych przetargów są jednakowe i wynoszą 65 772,00 zł, co odpowiada oficjalnej cenie preparatu Sovaldi na wykazie leków refundowanych [41]. Dane z odnalezionych przetargów zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.
Ceny preparatu Sovaldi na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego [144]	25.05.2017	90	5 919 480 zł	65 772,00 zł
Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr Tytusa Chałubińskiego [158]	12.05.2017	30	1 973 160 zł	65 772,00 zł
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie [154]	08.02.2017	6	394 632 zł	65 772,00 zł
Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie [157]	21.01.2017	40	2 630 880 zł	65 772,00 zł

Średnia cena opakowania preparatu Sovaldi wyznaczona na podstawie komunikatu DGL za ostatni dostępny miesiąc, tj. maj 2017 roku, wynosi 13 972,46 zł (Tabela 71) i jest niższa od uzyskanej przy uwzględnieniu danych z komunikatów DGL dla okresu czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku.

Tabela 80.
Średnia cena preparatu Sovaldi na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Okres, które dotyczą uwzględnione dane	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena hurtowa za opakowanie
Sovaldi	05.2017	3 815 879 zł	273	13 972,46 zł
Sovaldi	06.2016 - 05.2017	66 943 395 zł	4 079	16 411,15 zł

Poniżej przedstawiono koszty SOF wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 81).

Tabela 81.
Cena SOF – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za tabletkę
SO	Sovaldi	400 mg	28 tabl.	-	-	13 972,46 zł	499,02 zł
SO	Sovaldi	400 mg	28 tabl.	58 000,00 zł	62 640,00 zł	65 772,00 zł	2 349,00 zł

DCV, ASV (Daklinza, Sunvepra)

W celu określenia rzeczywistej ceny preparatu Daklinza przeanalizowano dane raportowane przez NFZ w komunikatach DGL oraz poszukiwano przetargów zawartych przez szpitale na zakup tego produktu leczniczego w 2017 roku.

Obecnie DCV jest refundowany tylko w terapii skojarzonej z ASV. Schemat DCV + SOF otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT [6] i dlatego został uwzględniony jako komparator GLE/PIB w niniejszej analizie. Spośród odnalezionych przetargów jedynie w dwóch informacje o wyniku zaprezentowano oddzielnie dla DCV i ASV. W przypadku pozostałych przetargów podany był jedynie łączny koszt zakupu obu preparatów - na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie cen każdego z leków z osobna, w związku z tym w dalszych obliczeniach przetargi te nie zostały wykorzystane.

Ceny opakowania preparatów Daklinza i Sunvepra wyznaczone na podstawie informacji zaczerpniętych z uwzględnionych przetargów są jednakowe dla obu preparatów i wynoszą odpowiednio 7 750,00 zł oraz 1,08 zł. Dane z uwzględnionych przetargów zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.
Cena Daklinza na podstawie odnalezionych przetargów

Szpital	Data zamieszczenia	Preparat	Liczba opakowań	Wartość przetargu	Cena hurtowa za opakowanie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie [159]	22.02.2017	Daklinza	30	232 500,13 zł	7 750,00 zł
		Sunvepra	60	64,80 zł	1,08 zł
Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie [157]	21.01.2017	Daklinza	30	232 500,13 zł	7 750,00 zł
		Sunvepra	60	64,80 zł	1,08 zł

Średnia cena opakowania preparatu Daklinza wyznaczona na podstawie komunikatu DGL za ostatni dostępny miesiąc, tj. maj 2017 roku, wynosi 7 621,86 zł i jest niższa od uzyskanej przy uwzględnieniu danych z komunikatów DGL dla okresu czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku. Do obliczeń przyjęto cenę wyznaczoną na podstawie danych za ostatni miesiąc. W dostępnych danych refundacyjnych NFZ nie raportowano informacji dla preparatu Sunvepra (Tabela 71).

Tabela 83.
Średnia ceny preparatów Daklinza i Sunvepra na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Okres, które dotyczą uwzględnione dane	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena hurtowa za opakowanie
Daklinza	05.2017	415 391 zł	55	7 621,86 zł
Daklinza	06.2016 - 05.2017	9 998 974 zł	1 291	7 749,84 zł
Sunvepra	-	-	-	-

Zgodnie ze zgromadzonymi informacjami cena preparatu Daklinza uzyskana na podstawie informacji z odnalezionych przetargów jest zbliżona do tej uzyskanej na podstawie komunikatów DGL.

Z uwagi na brak danych refundacyjnych (zarówno w komunikatach DGL, jak i na wykazie leków refundowanych) dla ASV koszt tego leku w analizie niezależnie od wariantu obliczeń przyjęto na podstawie danych z uwzględnionych przetargów jako równy 1,08 zł za opakowanie leku (28 tabletek).

Poniżej przedstawiono koszty DCV i ASV wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 84).

Tabela 84.
Cena DCV i ASV – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za tabletkę
DCV	Daklinza	60 mg	28 tabl.	-	-	7 621,86 zł	272,21 zł
ASV	Sunvepra	100 mg	28 tabl.	-	-	1,08 zł	0,04 zł
DCV	Daklinza	60 mg	28 tabl.	41 934,00 zł	45 288,72 zł	47 553,16 zł	1 698,33 zł
ASV	Sunvepra	100 mg	28 tabl.	-	-	1,08 zł	0,04 zł

RBV

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 2.9 w analizie przyjęto, że koszt RBV stosowanej w schematach zawierających PegIFN α (SOF + PegIFN α + RBV) oraz OBV/PTV/r \pm DSV (OBV/PTV/r + RBV, OBV/PTV/r + DSV + RBV) jest równy 0 zł (tj. jest uwzględniony w kosztach PegIFN α , OBV/PTV/r lub OBV/PTV/r + DSV). W przypadku stosowania jednego z pozostałych schematów leczenia przyjęto, że ponoszony jest pełny koszt RBV.

W celu wyznaczenia ceny RBV przeprowadzono analizę danych refundacyjnych NFZ [29, 145]. Średnie ceny opakowania refundowanych preparatów RBV: Rebetol i Copegus (w dawce 200 mg) wyznaczone na podstawie danych z komunikatów DGL za okres czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku wynoszą odpowiednio 1 654,09 zł i 1 983,01 zł [29, 145] (Tabela 71). W rozważanym okresie zrefundowanych zostało także 7 opakowań preparatu Copegus w dawce 400 mg, jednak ze względu na niewielką sprzedaż tego leku oraz jego wycofanie z refundacji w maju 2017 roku, postanowiono nie uwzględniać go w obliczeniach.

Tabela 85.
Średnie ceny preparatów zawierających RBV na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Kwota refundacji za okres 06.2016-05.2017	Liczba zrefundowanych opakowań za okres 06.2016-05.2017	Liczba zrefundowanych dawek 200 mg RBV za okres 06.2016-05.2017	Cena hurtowa za opakowanie
Rebetol	4 102 019 zł	2 480	347 190	1 654,09 zł
Copegus	245 893 zł	124	20 832	1 983,01 zł

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 sierpnia 2017 roku [41], koszt opakowania leku Rebetol wynosi 1 656,12 zł, natomiast leku Copegus 1 814,40 zł. Oznacza to, że w obydwu przypadkach oficjalne ceny preparatów są niższe niż ich rzeczywiste ceny wyznaczone na podstawie dostępnych danych sprzedażowych NFZ. Wynika to z faktu, że w maju 2017 roku obniżona została cena leku Copegus. W przypadku preparatu Rebetol zaobserwowana rozbieżność najpewniej wynika z ograniczeń związanych ze sposobem raportowania NFZ.

W związku z powyższym [REDAKTOWANE] w analizie wykorzystano oficjalne ceny preparatów RBV zgodnie z wykazem leków refundowanych. Koszt dawki 200 mg RBV w analizie wyznaczono jako wartość średnią jej kosztów wyznaczonych dla obu refundowanych preparatów RBV ważoną sprzedażą zgodnie z danymi NFZ w okresie czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku (Tabela 85).

Poniżej przedstawiono koszty RBV wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 86).

Tabela 86.
Cena RBV – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za dawkę 200 mg
RBV	Copegus	200 mg	168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,80 zł
	Rebetol	200 mg	140 kaps.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,83 zł
Średnia cena dawki 200 mg RBV							11,77 zł

PegIFN α

Obecnie w Polsce refundowane są preparaty zawierające PegIFN α 2a i PegIFN α 2b. Jednakże zgodnie z dostępnymi danymi refundacyjnymi NFZ [29, 145] od stycznia 2017 roku sprzedaż PegIFN α 2b gwałtownie spada (w maju 2017 roku zrefundowano jedno opakowanie tego leku) i w porównaniu do sprzedaży PegIFN α 2a w dawce 180 μ g jest niewielka (76 vs 7 249 opakowań zrefundowanych od stycznia do maja 2017 roku). W związku z tym zdecydowano o nieuwzględnieniu PegIFN α 2b w analizie.

Obecnie refundowanych jest 5 opakowań preparatu Pegazy zawierającego PegIFN α 2a. Zalecaną dawką PegIFN α 2a w leczeniu WZW C jest 180 μ g podawane raz na tydzień. W związku z tym w analizie rozpatrywano tylko opakowania zawierające tę dawkę leku.

Średnie ceny opakowań preparatu Pegasys (w dawce 180 μ g [REDACTED]) przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku [29, 145] (Tabela 87).

Tabela 87.
Średnia cena opakowań preparatu Pegasys (w dawce 180 μ g) na podstawie komunikatów DGL

Preparat	Dawka	Kwota refundacji za okres 06.2016-05.2017	Liczba zrefundowanych opakowań za okres 06.2016-05.2017	Cena hurtowa za opakowanie
Pegasys	180 μ g / 0,5 ml ^a	14 464 051 zł	20 436	707,78 zł
Pegasys	360 μ g / 1 ml ^a	3 194 206 zł	4 383	728,74 zł

a) opakowanie: ampu ko-strzykawką a 0,5 ml

Średni koszt PegIFN α w analizie wyznaczono jako wartość średnią cen obu rozważanych opakowań preparatu Pegasys (zawierających tyle samo substancji czynnej) ważoną ich sprzedażą zgodnie z danymi NFZ w okresie czerwiec 2016 roku – maj 2017 roku (Tabela 87).

Poniżej przedstawiono koszty PegIFN α wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 88).

Tabela 88.
Cena PegIFN α – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za μ g.
PegIFN α	Pegasys	180 μ g./ 0,5 ml	1	-	-	707,78 zł	3,93 zł
	Pegasys	360 μ g / 1 ml	1	-	-	728,74 zł	4,05 zł
	Średnia cena						711,48 zł

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za µg.
PegIFNα	Pegasys	180 µg./ 0,5 ml	1	750,00 zł	810,00 zł	850,50 zł	4,73 zł
	Pegasys	360 µg / 1 ml	1	750,00 zł	810,00 zł	850,50 zł	4,73 zł
Średnia cena						850,50 zł	4,73 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono dzienne koszty poszczególnych leków wykorzystywane w modelu ekonomicznym.

Tabela 89.
Zestawienie dziennych kosztów terapii wykorzystywane w analizie

Substancja	Dawkowanie	Dzienny koszt terapii		Dodatkowe informacje
GLE/PIB	3 tabl. dziennie			-
OBV/PTV/r	2 tabl. dziennie	426,79 zł	2 014,84 zł	-
DSV	2 tabl. dziennie	37,50 zł	175,20 zł	-
LDV/SOF	1 tabl. dziennie	493,19 zł	2 632,50 zł	-
SOF	1 tabl. dziennie	499,02 zł	2 349,00 zł	-
GZR/EBR	1 tabl. dziennie	278,57 zł	1 717,53 zł	-
DCV	1 tabl. dziennie	272,21 zł	1 698,33 zł	-
ASV	2 tabl. dziennie	0,08 zł	0,08 zł	-
RBV	1032 mg dziennie	60,77 zł	60,77 zł	W skojarzeniu z terapią GZR/EBR.
	1086 mg dziennie	63,91 zł	63,91 zł	W skojarzeniu z terapią SOF, LDV/SOF.
	-	0 zł	0 zł	W skojarzeniu z OBV/PTV/r, OBV/PTV/r + DSV, PegIFNα.
PegIFNα	180 µg tygodniowo	101,64 zł	121,50 zł	-

W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty leków dla poszczególnych terapii leczenia przeciwwirusowego.

Tabela 90.
Całkowite koszty leków dla poszczególnych terapii

Terapia	Czas trwania terapii	Całkowity koszt leków	
GLE/PIB	8 tygodni		
	12 tygodni		
	16 tygodni		

Terapia	Czas trwania terapii	Całkowity koszt leków	
OBV/PTV/r + DSV	8 tygodni	26 000,00 zł	122 642,68 zł
	12 tygodni	39 000,00 zł	183 964,02 zł
OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 tygodni	39 000,00 zł	183 964,02 zł
	24 tygodnie	78 000,00 zł	367 928,04 zł
OBV/PTV/r + RBV	12 tygodni	35 850,00 zł	169 246,89 zł
LDV/SOF	8 tygodni	27 618,39 zł	147 420,00 zł
	12 tygodni	41 427,58 zł	221 130,00 zł
	24 tygodnie	82 855,17 zł	442 260,00 zł
LDV/SOF + RBV	12 tygodni	46 796,19 zł	226 036,49 zł
GZR/EBR	12 tygodni	23 399,46 zł	144 272,55 zł
GZR/EBR + RBV	16 tygodni	38 005,18 zł	199 169,30 zł
DCV + ASV	24 tygodnie	45 744,13 zł	285 331,92 zł
DCV + SOF	12 tygodni	64 782,97 zł	339 975,48 zł
SOF + RBV	12 tygodni	47 285,99 zł	202 684,61 zł
	16 tygodni	63 047,99 zł	270 246,14 zł
	24 tygodnie	94 571,99 zł	405 369,21 zł
SOF + PegIFN α + RBV	12 tygodni	50 455,18 zł	207 522,00 zł
	24 tygodnie	100 910,37 zł	415 044,00 zł

3.7.2. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie przyjęto, że kwalifikacja do programu lekowego, monitorowanie stanu zdrowia pacjenta i wydawanie leków rozliczane są w ramach ryczału za diagnostykę w programie lekowym B.71 (dla terapii interferonowych) oraz B.2 (dla terapii uwzględniających zastosowanie PegIFN α).

Koszt ryczału za diagnostykę dla tych programów przyjęto na podstawie Zarządzenia 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. [37] na poziomie 1 514,24 zł dla terapii bezinterferonowych oraz 3 731,52 zł dla terapii z PegIFN α (Tabela 91).

Ze względu na to, że leczenie GLE/PIB nie uwzględnia zastosowania PegIFN α , przyjęto że sposób diagnostyki i monitorowania leczenia oraz wydawania leków pacjentom będzie rozliczany jak dla terapii bezinterferonowej.

Tabela 91.
Koszty diagnostyki terapii przewlekłego WZW C

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Ryczałt roczny [zł]
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	1 514,24
5.08.08.0000002	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZW typu B lub C interferonem alfa pegylowanym	3 731,52		3 731,52

Koszt diagnostyki w programie lekowym rozliczany jest raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty ryczałtu rocznego (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1). 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 nie częściej niż raz w trakcie trwania okresu rozliczeniowego lub rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1) [37].

Wszystkie terapie uwzględnione w niniejszej analizie zgodnie z opisem obowiązującego i proponowanego programu lekowego B.71 trwają krócej niż rok. W związku z tym po ukończeniu terapii pacjentom będzie naliczany pełny koszt ryczałtu za diagnostykę.

3.7.3. Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu uwzględniono 5 działań niepożądanych: anemię, depresję, neutropenię, trombocytopenię oraz wysypkę.

Anemia

W analizie przyjęto założenia, że na koszt leczenia anemii składają się:

- koszt przetoczenia krwi (dwie jednostki koncentratu),
- koszt procedury związanej z wykonaniem przetoczenia krwi.

Koszt przetoczenia krwi określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 73/2017/DSOZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [38]. Świadczenie przetoczenia krwi jest wykonywane w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem związane jest rozliczenie odpowiedniej procedury.

Tabela 92.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt świadczenia
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych	66	1,00 zł	187,66 zł	2	375,32 zł

Powyższe świadczenie wykonywane jest w warunkach szpitalnych i z jego wykonaniem wiąże się również rozliczenie odpowiedniej procedury przetoczenia krwi (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt procedury
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1,00 zł	270,00 zł

Łączny koszt leczenia anemii jako działania niepożądanego wynosi 645,32 zł.

Depresja

Specyfika tego zdarzenia niepożądanego nie pozwoliła na jednoznaczne określenie sposobu leczenia, stosowanych leków, dawkowania i długości terapii. Tym samym zrezygnowano z wyznaczenia kosztów leczenia dla tego działania niepożądanego.

Neutropenia

Zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii wskazują, że neutropenia jest działaniem niepożądanym związanym z zastosowaniem PegINF α (rozdz. 3.3.1). W przypadku pozostałych schematów leczenia działanie to nie występuje lub jest bardzo rzadkie (< 1% leczonych). Nie odnaleziono informacji, które pozwoliłyby na dokładne określenie postępowanie z pacjentem w przypadku wystąpienia neutropenii w trakcie prowadzenia terapii przeciwwirusowej. Poza podjęciem dodatkowego leczenia farmakologicznego zaleca się m.in. modyfikację dawek PegINF α [160].

W analizie ekonomicznej przyjęto upraszczające założenie, że podjęcia dodatkowego leczenia wymaga 50% epizodów tego zdarzenia niepożądanego, a jego leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych - w ramach jednej z grup JGP (S05-S07). Dane o wartości hospitalizacji w ramach uwzględnionych grup zaczerpnięto z danych NFZ [40].

Tabela 94.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 r.	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r.
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Średni koszt	-	2 137,80 zł

Trombocytopenia

Zgodnie z odnalezionymi informacjami łagodna i umiarkowana małopłytkowość nie stanowią większego zagrożenia dla chorego z przewlekłą chorobą wątroby. Ciężka małopłytkowość wymaga podjęcia próby leczenia [161]. W analizie klinicznej [2], z której pochodzą dane o częstotliwości występowania działań niepożądanych, nie jest wyróżnione ich nasilenie, nie można zatem stwierdzić, u jakiego odsetka pacjentów epizody trombocytopenii miały charakter ciężki oraz wymagający leczenia.

W analizie ekonomicznej przyjęto upraszczające założenie, że podjęcia leczenia wymaga 50% epizodów tego zdarzenia niepożądanego, a jego leczenie odbywa w warunkach szpitalnych – w ramach jednej z grup JGP (S05-S07). Oznacza to, że w analizie ekonomicznej koszt leczenia trombocytopenii przyjęto taki sam jak koszt leczenia neutropenii (Tabela 94).

Wysypka

W analizie przyjęto założenia, że na koszt leczenia wysypki składają się:

- koszt wizyty specjalistycznej (1-go typu),
- koszt jednego opakowania kremu zawierającego hydrokortyzon.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 62/2017/DSOZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [39]. W obliczeniach przyjęto, że w związku z zastosowanym leczeniem wymagane jest wykonanie jednej wizyty specjalistycznej. Koszt kremu zawierającego hydrokortyzon przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych [41].

Tabela 95.
Koszt wizyty specjalistycznej związanej z leczeniem wysypki

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punkowa ^a	Cena punktu ^{a,b}	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,02 zł	32,84 zł

a) od 1 VII 2017 r.) Obecną cenę punktu przyjęto na poziomie 9,20 zł [4] a następnie podzielono przez współczynnik 8,98

Tabela 96.
Koszt hydrokortyzonu

Nazwa, postać, dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	4,45 zł	2,22 zł	2,23 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Tabela 97.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Działanie niepożądane	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Anemia	645,32 zł	645,32 zł
Depresja	0,00 zł	0,00 zł
Neutropenia	1 068,90	1 068,90
Trombocytopenia	1 068,90	1 068,90
Wysypka	35,88 zł	38,11 zł

Opracowana analiza kosztów leczenia działań niepożądanych wiązała się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń, przez co uzyskane wyniki obarczone są znaczną niepewnością. Z tego względu w analizie podstawowej uwzględniono występowanie jedynie dwóch działań niepożądanych: anemii oraz wysypki. W badaniach klinicznych dla GLE/PIB nie odnotowano przypadków wystąpienia pozostałych spośród uwzględnionych działań niepożądanych (rozd. 3.3.1), zatem pominięcie ich kosztów w analizie ma charakter konserwatywny. Koszty leczenia wszystkich (oprócz depresji) rozważanych działań niepożądanych uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz 10).

3.7.4. Koszty stanów zdrowia

Oprócz kosztów związanych bezpośrednio z terapią przeciwwirusową (leki i monitorowanie terapii) w analizie rozważono także roczne koszty niezwiązane z terapią przeciwwirusową w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu. Odnaleziono 3 polskie badania kosztowe pozwalające na oszacowanie tych kosztów:

- Kaczor 2012 [42],
- Simon 2006 [162],
- Orlewska 2003 [163].

Ponadto najnowsze dane pozwalające na oszacowanie kosztu przeszczepienia wątroby dostępne są poprzez stronę internetową NFZ przedstawiającą statystyki hospitalizacji rozliczone w ramach grup

JGP [40]. Dane kosztowe zebrane w ramach prac Simon 2006 oraz Orlewska 2003 nie uwzględniają wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Dodatkowo dotyczą tylko jednej perspektywy (NFZ i pacjent). W związku z tym, wartości z tych badań wykorzystano jedynie w obliczeniach analizy wrażliwości.

Koszty w poszczególnych stanach zdrowia w badaniu Kaczor 2012 oraz analizie ekonomicznej dla telaprewiru oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczącego zużycia zasobów w przebiegu przewlekłego WZW C, przeprowadzonego wśród 7 polskich ekspertów klinicznych. Ankietowani podawali standardowe procedury, jakie wykonuje się w czasie leczenia pacjenta w poszczególnych stanach zdrowia, następnie wyceniono wymienione procedury. Koszty związane z transplantacją wątroby w powyższych publikacjach wyznaczono oddzielnie, na podstawie danych zawartych w biuletynie Poltransplantu oraz katalogach NFZ (kwalifikacja do przeszczepów). Dane kosztowe uzyskane z tego źródła danych są aktualne na rok 2011.

Publikacja Simon 2006 przedstawia wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w prezentowanej wycenie stanów zdrowotnych uwzględniono leki nierefundowane). 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 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 98.
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	-	-

Stan zdrowia	Kaczor 2012		Simon 2006 (NFZ + pacjent)	Orlewska 2003 (NFZ + pacjent)
	NFZ	NFZ + pacjent		
SVR – marskość CC	1 633 zł	2 018 zł	-	-
DC	10 773 zł	14 860 zł	27 115 zł	38 213 zł
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

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące kosztu przeszczepienia wątroby na podstawie statystyki JGP za rok 2016. Wartość ta jest zbliżona do oszacowanej w ramach pracy Kaczor 2012.

Tabela 99.
Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie statystyk NFZ JGP

Nazwa świadczenia	Średnia wartość hospitalizacji
Przeszczepienie wątroby	210 421,06 zł

Praca Kaczor 2012 jest najnowszym spośród odnalezionych opracowań. Ponadto jako jedyne uwzględnia koszty stanów zdrowia z odpowiedzią SVR oraz dwie perspektywy. 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 [43]. Koszt przeszczepienia wątroby (procedura) przyjęto na podstawie danych ze statystyk NFZ JGP jako najbardziej wiarygodnego źródła danych.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie dla kosztów stanów zdrowia w wariacie podstawowym analizie.

Tabela 100.
Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej – analiza podstawowa

Stan zdrowia	NFZ	NFZ + pacjent
Włóknienie w stopniu F0	1 809 zł	2 537 zł
Włóknienie w stopniu F1	1 809 zł	2 537 zł
Włóknienie w stopniu F2	1 809 zł	2 537 zł
Włóknienie w stopniu F3	2 389 zł	3 295 zł
Włóknienie w stopniu F4	3 436 zł	5 315 zł
SVR oraz F0-F1	375 zł	449 zł
SVR oraz F2-F3	432 zł	650 zł

Stan zdrowia	NFZ	NFZ + pacjent
SVR oraz F4	1 737 zł	2 147 zł
DC	11 463 zł	15 812 zł
HCC	39 901 zł	41 422 zł
Przeszczep + po przeszczepie 1 rok	240 589 zł	243 010 zł
Po przeszczepie, kolejne lata	20 171 zł	21 253 zł

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 11, perspektywa NFZ i pacjent) przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem danych 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 badaniach nie raportują kosztów dla stanów zdrowia w przypadku uzyskania odpowiedzi SVR. Zostały one obliczone z wykorzystaniem danych z badania Kaczor 2012, z których wynika że uzyskanie SVR (w przypadku perspektywy NFZ i pacjent) prowadzi do spadku kosztu stanu zdrowia:

- o 82,3% w przypadku łagodnego włóknienia,
- o 74,2% w przypadku umiarkowanego włóknienia,
- o 59,6% w przypadku wyrównanej marskości wątroby.

Dla obu źródeł danych dokonano aktualizacji kosztów na ceny z 2016 roku. Podsumowanie obliczeń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 101.
Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej – analiza wrażliwości (NFZ + pacjent)

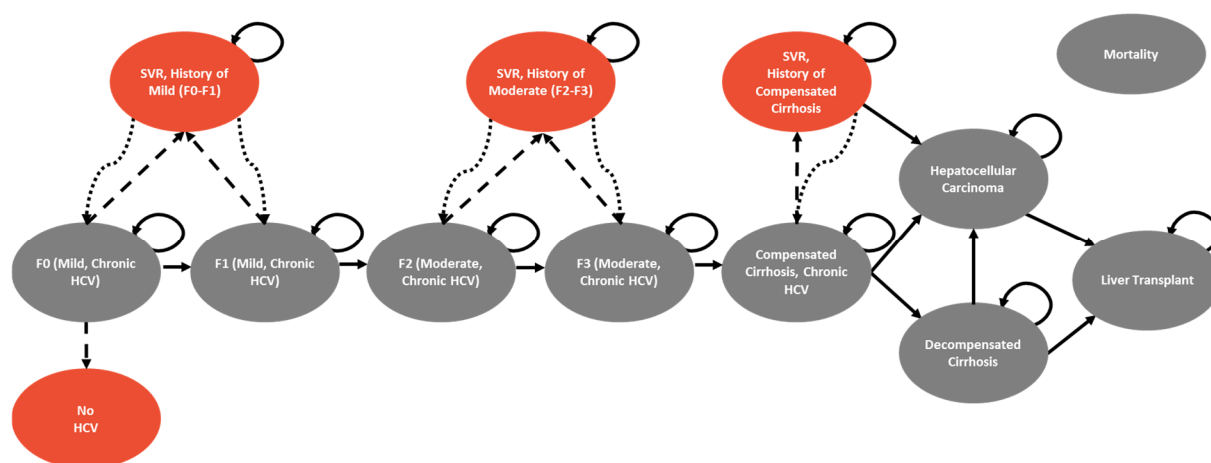
Stan zdrowia	Koszt na podstawie Simon 2006	Koszt na podstawie Orlewska 2003
Włóknienie w stopniu F0	862 zł	5 489 zł
Włóknienie w stopniu F1	862 zł	5 489 zł
Włóknienie w stopniu F2	1 180 zł	5 489 zł
Włóknienie w stopniu F3	1 180 zł	5 489 zł
Włóknienie w stopniu F4	16 120 zł	2 536 zł
SVR oraz F0-F1	153 zł	972 zł
SVR oraz F2-F3	305 zł	1 418 zł
SVR oraz F2-F4	6 511 zł	1 024 zł
DC	35 835 zł	50 502 zł
HCC	20 559 zł	52 226 zł
Przeszczep + po przeszczepie 1 rok	233 885 zł	265 375 zł
Po przeszczepie, kolejne lata	39 648 zł	44 405 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Struktura modelu

Dostarczony przez Zamawiającego model jest kohortowym modelem Markowa o cyklu rocznym. Model podzielony jest na 12 stanów zdrowia, z których każdy odpowiada jednemu ze stopni zaawansowania choroby (oraz dodatkowy 13. stan *Zgon / Mortality*). Schemat modelu przedstawiony jest na poniższym schemacie.

Rysunek 2.
Schemat struktury modelu



Pacjenci wchodzą do modelu i rozpoczynają leczenie w jednym z 5 stanów zdrowia (od F0 do F4). Po zakończeniu leczenia mogą uzyskać odpowiedź wirusologiczną. Trafiają wtedy do stanów 'SVR łagodne zwłóknienie' (*SVR History of Mild [F0-F1]*), 'SVR umiarkowane zwłóknienie' (*SVR, History of Moderate [F2-F3]*), lub 'SVR wyrównana marskość' (*SVR History of Compensated Cirrhosis*). U pacjentów w stanach zdrowia określonych przez SVR może wystąpić reinfekcja wirusa (powrót do stanu zdrowia od F0 do F4). Dodatkowo u chorych w stanie zdrowia 'SVR wyrównana marskość' może wystąpić progresja do stanu HCC.

U pacjentów, którzy nie uzyskają odpowiedzi na leczenie ze stanów zdrowia od F0 do F3 będzie mieć miejsce progresja choroby (przechodzenie do kolejnych stopni włóknienia), zaś u pacjentów w stanie F4 mogą wystąpić powikłania choroby: 'niewyrównana marskość wątroby' (DC, *Decompensated cirrhosis*) lub 'rak wątrobowokomórkowy' (HCC, *Hepatocellular Carcinoma*). Z tych dwóch stanów zdrowia możliwe jest przejście do stanu 'przeszczep wątroby' (LT, *Liver Transplant*). Z każdego ze stanów modelu jest możliwe przejście do stanu pochłaniającego 'zgon' (*Mortality*) – dla przejrzystości wykresu nie zostało to oznaczone strzałkami).

Dla pacjentów będących w modelu w stanach zdrowia DC, HCC lub LT uwzględniono wyższe prawdopodobieństwo zgonu. Dla pozostałych stanów jest ono takie samo jak w populacji ogólnej. Dla każdego ze stanów naliczone są odpowiadające mu koszty oraz użyteczności. Dla stanów HCC oraz LT wyróżniony został stan przejściowy (nie jest to uwzględnione na schemacie) dla pierwszego roku po progresji do tych stanów zdrowia. Jest to uzasadnione zróżnicowaniem parametrów (koszty, śmiertelność, użyteczność stanów zdrowia) w początkowym stadium zdarzenia.

W modelu istnieje możliwość wyboru populacji HCV dla której przeprowadzana jest analiza ze względu na:

- genotyp HCV,
- wcześniejsze leczenie (wcześniej nieleczeni, bez odpowiedzi, z częściową odpowiedzią, nawrót choroby),
- marskość wątroby (populacja ogólna, bez marskości, z wyrównaną marskością).

4.2. Zasada działania

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 102.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.

Arkusz	Charakterystyka
Cover Sheet	Strona tytułowa.
Overview	Opis działania modelu, wraz z opisem arkuszy, listą skrótów oraz tabelą przedstawiającą możliwe ustawienia terapii
Structure	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Model Inputs -->	Arkusz przejściowy, zawiera odesłania do pozostałych arkuszy zawierających dane wykorzystywane w modelu.
Inputs – Mortality	Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej z podziałem na wiek i płeć.
Inputs – Population	Dane dotyczące charakterystyki populacji docelowej.
Inputs – Duration and Cost	Dane dotyczące długości trwania oraz kosztów terapii.
Main Model Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości głównych parametrów i ustawien analizy.
Inputs PSA	Arkusz z danymi wejściowymi analizy PSA, możliwość zmiany części danych (np. błędów standardowych) przez Użytkownika.
Model Approach -->	Arkusz przejściowy, zawiera odesłania do arkuszy wynikowych.
Portfolio Setup	Arkusz umożliwiający wybór komparatora dla porównania Maviret vs alternatywny lek

Arkusz	Charakterystyka	
Portfolio – Main Results	Arkusze przedstawiające wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej dla porównania Maviret vs alternatywny lek	
Portfolio – PSA		
Segmented Approach	Arkusz przejściowy, zawierający odesłania do arkuszy zawierających wyniki dla szczegółowych porównań	
Segmented – Main Results	Arkusze przedstawiające wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej dla szczegółowych porównań	
Segmented – PSA		
Treatment Library Inputs	Arkusz zawierający zestawienie wartości dla wszystkich parameterów związanych z leczeniem (skuteczność bezpieczeństwo, koszty).	
Inputs – Abbvie GP	Dane wejściowe dla schematu GLE/PIB	
Inputs – Abbvie 3D_2D	Dane wejściowe dla schematu OBV/PTV/r ± DSV ± RBV	
Inputs – DCV+ASV	Dane wejściowe dla schematu DCV + ASV	
Inputs – GZR+EBR	Dane wejściowe dla schematu GZR/EBR ± RBV	
Inputs – SOF+DCV	Dane wejściowe dla schematu DCV + SOF	
Inputs – SOF+LDV	Dane wejściowe dla schematu LDV/SOF ± RBV	
Inputs – SOF+PR	Dane wejściowe dla schematu SOF + PegIFNα + RBV	
Inputs – SOF+R	Dane wejściowe dla schematu SOF + RBV	
Calc – Demog	Pomocnicze arkusze obliczeniowe	
Calc – Mortality		
Calc – PSA		
Calc – Portfolio – Main Results		
Calc – Portfolio – PSA		
Calc – Portfolio – PSA – Tmp		
Calc – Portfolio – CEAF		
Last Run – Portfolio – Main		Arkusz do którego kopiowane są dane wejściowe dla których ostatnio raz generowane były wyn ki analizy podstawowej
Last Run – Portfolio – PSA		Arkusz do którego kopiowane są dane wejściowe dla których ostatnio raz generowane były wyn ki analizy PSA
Drop-down Menus		Dane dla list wyboru zawartych w modelu ekonomicznym
SelectedVal	Opcje wybrane w modelu	
Search	Arkusz pomocniczny pozwalający na filtrowanie wyników szczegółowych	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
GeneratePSA	Arkusz na którym są umieszczane wyniki analizy PSA wykorzystywane do wykresów na arkuszach [Redacted]	

Arkusz	Charakterystyka
GenerateOWSA	Arkusz umożliwiający wygenerowanie jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównań szczegółowych

Arkusz *Main Model Inputs* umożliwia wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy. Na początku arkusza znajdują się przyciski umożliwiające zmianę wartości parametrów wejściowych (zgodnie z analizą podstawową lub wariantami analiz wrażliwości) oraz wybór porównania, dla którego będą przedstawione wyniki na arkuszach *Segmented – Main Results* oraz *Segmented - PSA*. W dalszej części arkusz *Main Model Inputs* został podzielony na trzy sekcje:

- *general model settings* – możliwość zmiany długości horyzontu czasowego analizy oraz stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- *treatment related model inputs* – zestawienie parametrów dla wybranego porównania dotyczących skuteczności (SVR) i bezpieczeństwa (czas trwania leczenia, działania niepożądane) oraz dane dotyczące kosztów leków i monitorowania terapii, a także parametr określający zmianę użyteczności stanu zdrowia związany z terapią,
- *disease related inputs* – zestawienie parametrów charakterystyki początkowej pacjentów (wiek, odsetek mężczyzn, odsetek pacjentów z genotypem 1a wśród pacjentów z genotypem 1, rozkład początkowy na stany zwłóknienia, wiek), parametry progresji choroby (w tym śmiertelność), dane kosztowe (koszty stanów zdrowia i leczenia działań niepożądanych) oraz użyteczności stanów zdrowia.

Wyniki podstawowe analizy dla ustawień wybranych na arkuszu *Main Model Inputs* znajdują się na arkuszu *Segmented – Main Results*. Wygenerowanie wyników PSA jest możliwe na arkuszu *Segmented – PSA* poprzez uruchomienie za pomocą przycisku procedury *Run Probabilistic Sensitivity Analysis*. Należy zwrócić uwagę na opcję *Regimens* na arkuszu *Main Model Inputs*, w celu przeprowadzenia analizy dla porównań szczegółowych powinna być ona ustawiona na wartość *Precise*.

Na arkuszu *Portfolio Setup* Użytkownik ma możliwość wyboru komparatora dla porównania Maviret vs produkt leczniczy. Ponadto istnieje możliwość zmiany (dla tego porównania) wybranych parametrów charakterystyki pacjentów. W momencie zmiany komparatora parametry te przyjmują wartość domyślną (za wyjątkiem parametru charakterystyki początkowej, określającego odsetek pacjentów wcześniej leczonych). W celu wygenerowania wyników analizy należy uruchomić za pomocą przycisku procedurę *Get Main Results*. Wyniki analizy PSA dostępne są dla Użytkownik na arkuszu *Portfolio – PSA* po uruchomieniu za pomocą przycisku procedury *Run Probabilistic Sensitivity Analysis*. Ważne jest, aby w przypadku generowania wyników dla porównania Maviret vs alternatywny lek opcja *Regimens* na arkuszu *Main Model Results* była ustawiona jako *Overall* – w przeciwnym przypadku wyniki nie wygenerują się poprawnie.

Na dodatkowych arkuszach: [REDACTED] są zebrane szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej. Dodatkowo na [REDACTED]

arkuszach umieszczono przycisk *Generate*, uruchamiający procedurę generowania wyników szczegółowych analizy: wyniki podstawowe, wyniki analiz wrażliwości oraz PSA. Czas obliczeń może wynosić około 2-3 godziny.

W poniższej tabeli przedstawiono ustawienia parametrów analizy, jakie należy ustawić w celu wygenerowania wyników dla poszczególnych porównań.

Tabela 103.
Opcje ustawiane w modelu w celu wykonania poszczególnych porównań

Komparator	Arkusz	Opcje modelu				
		Regimens	Genotype Selection	Prior treatment history selection	Fibrosis subgroup selection	Dodatkowe
Porównania Maviret vs produkt leczniczy (za wyjątkiem porównania Maviret vs Daklinza z ASV)						
DCV + SOF	Portfolio Setup	Overall	-	-	Non-cirrhotics Only	Treatment Strategy B – Sofosbuvir + Daclatasvir
GZR/EBR	Portfolio Setup	Overall	-	-	Any Fibrosis Stage	Treatment Strategy B – Grazoprevir + Elbasvir
LDV/SOF	Portfolio Setup	Overall	-	-	Any Fibrosis Stage	Treatment Strategy B – Sofosbuvir + Ledipasvir
SOF + PegIFN α + RBV	Portfolio Setup	Overall	-	-	Any Fibrosis Stage	Treatment Strategy B – Sofosbuvir + PR
SOF + RBV	Portfolio Setup	Overall	-	-	Any Fibrosis Stage	Treatment Strategy B – Sofosbuvir + R
OBV/PTV/r \pm DSV \pm RBV	Portfolio Setup	Overall	-	-	Any Fibrosis Stage	Treatment Strategy B – AbbVie 3D/2D
Porównania szczegółowe (oraz porównanie Maviret vs Daklinza z ASV)						
LS8	Main Model Inputs	Precise	1	Naive	Non-cirrhotics Only	SOF/LDV – SOF/LDV 8 weeks (non-CC only)
LS12	Main Model Inputs	Precise	1	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF/LDV – SOF/LDV 12 weeks
LS24	Main Model Inputs	Precise	1	Overall	Cirrhotics Only	SOF/LDV – SOF/LDV 24 weeks
LSR12	Main Model Inputs	Precise	1	Overall	Cirrhotics Only	SOF/LDV – SOF/LDV + RBV 12 weeks
GE12	Main Model Inputs	Precise	1, 4	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	GZR/EBR – 12 weeks
GER16	Main Model Inputs	Precise	1a, 4	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	GZR/EBR – 16 weeks
3DR12	Main Model Inputs	Precise	1a	Overall	Non-cirrhotics Only	-
3DR24	Main Model Inputs	Precise	1a	Overall	Cirrhotics Only	-
3D8	Main Model Inputs	Precise	1b	Naive	Non-cirrhotics Only	3D – 8 weeks (non-CC only)

Komparator	Arkusz	Opcje modelu				
		Regimens	Genotype Selection	Prior treatment history selection	Fibrosis subgroup selection	Dodatkowe
3D12	Main Model Inputs	Precise	1b	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	3D – 12 weeks
DA24	Main Model Inputs	Precise	1b	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	-
SR12	Main Model Inputs	Precise	2, 3, 4, 5	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF + RBV – 12 weeks
SR16	Main Model Inputs	Precise	2	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF + RBV – 16 weeks
SR24	Main Model Inputs	Precise	2	Overall, Naïve ^a , Experienced ^a	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF + RBV – 24 weeks
SPR12	Main Model Inputs	Precise	3, 4, 5	Overall, Naïve ^a , Experienced ^a	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF + pegIFN + RBV – 12 weeks
SPR24	Main Model Inputs	Precise	4, 5	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	SOF + pegIFN + RBV – 24 weeks
DS12	Main Model Inputs	Precise	3	Naïve, Experienced	Non-cirrhotics Only	-
2DR12	Main Model Inputs	Precise	4	Overall	Non-cirrhotics Only, Cirrhotics Only	-

a) tylko w genotypie 3

4.3. Dostosowanie modelu do warunków polskich

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich do modelu dodano opcje wymagane w polskich analizach oraz zaktualizowano wartości parametrów. Następujące opcje zostały dodane do modelu w ramach dostosowania:

- perspektywa analizy,
[REDACTED]
- możliwość wyboru wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości,
- możliwość wprowadzenia odsetków pacjentów stosujących 12-tygodniową lub 24-tygodniową terapię SOF + PegIFN α + RBV w genotypach 4 oraz 5-6,
- możliwość wprowadzenia odsetków pacjentów stosujących, 12-, 16- lub 24-tygodniową terapię SOF + RBV w genotypie 2,
- możliwość wyboru schematu na arkuszu *Portfolio Setups*, która ustawia odpowiednie dla danego schematu wartości dla rozpowszechnienia pomiędzy genotypami oraz ustawia porównanie z wybranym schematem.

Zostały dodane arkusze:

- na których znajdują się szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej (oraz na których po uruchomieniu procedury *Generate* istnieje możliwość wygenerowania wyników od podstaw):
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- *GeneratePSA* – arkusz pomocniczy na potrzeby przechowywania danych przedstawionych na wykresach na arkuszach opisanych w powyższym podpunkcie,
- *GenerateOWSA* – arkusz umożliwiający wygenerowanie jednokierunkowych analiz wrażliwości dla wybranego porównania.

Określono na nowo wartości następujących parametrów:

- charakterystyka początkowa pacjentów:
 - wiek,
 - płeć,
 - poziom włóknienia wątroby,
- efektywność ocenianych terapii,
- bezpieczeństwo ocenianych terapii,
- koszty leków oraz kwalifikacji i monitorowania,
- koszty związane z leczeniem stanów zdrowia oraz działań niepożądanych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- inne:
 - czas trwania leczenia,

- śmiertelność ogólna,
- prawdopodobieństwa uzyskania przeszczepu wątroby.

5. WYNIKI

[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]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]	[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]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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]	[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 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 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]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 147). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 147.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (70)	10	rozdz. 2.7
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	rozdz. 2.11
3	Populacja – struktura włóknienia (F0: 1%, F1:23%, F2: 16%, F3: 18%, F4: 43%)	F0: 21%, F1:36%, F2: 23%, F3: 11%, F4: 8%	rozdz. 3.1.1
4a	Populacja – wcześniejsze leczenie (nieleczeni: 42%, leczeni: 58%)	nieleczeni: 68%, leczeni: 28%	rozdz. 3.1.3
4b		nieleczeni: 22%, leczeni: 78%	
5	Populacja – wiek (54,7 lat)	44,3 lata	rozdz. 3.1.4
6a	Progresja choroby (wartości średnie)	wartości maksymalne	skrajne wartości obliczone na podstawie odnalezionych źródeł danych (rozdz. 3.4 i 3.5)
6b		wartości minimalne	
7a	Śmiertelność (wartości średnie)	wartości maksymalne	
7b		wartości minimalne	
8a	Użyteczności stanów zdrowia (Wright 2006)	Chong 2003	rozdz. 3.6.1
8b		Pol 2015	
9	Zmiana użyteczności związana z terapią (nieuwzględniona)	uwzględniona	rozdz. 3.6.2
10	Koszty leczenia działań niepożądanych (uwzględniona anemia i wysypka)	uwzględnione wszystkie 5 możliwych działań niepożądanych	rozdz. 3.7.3
11a	Koszty stanów zdrowia (Kaczor 2012)	Simon 2006	rozdz.3.7.4
11b		Orlewska 2006	

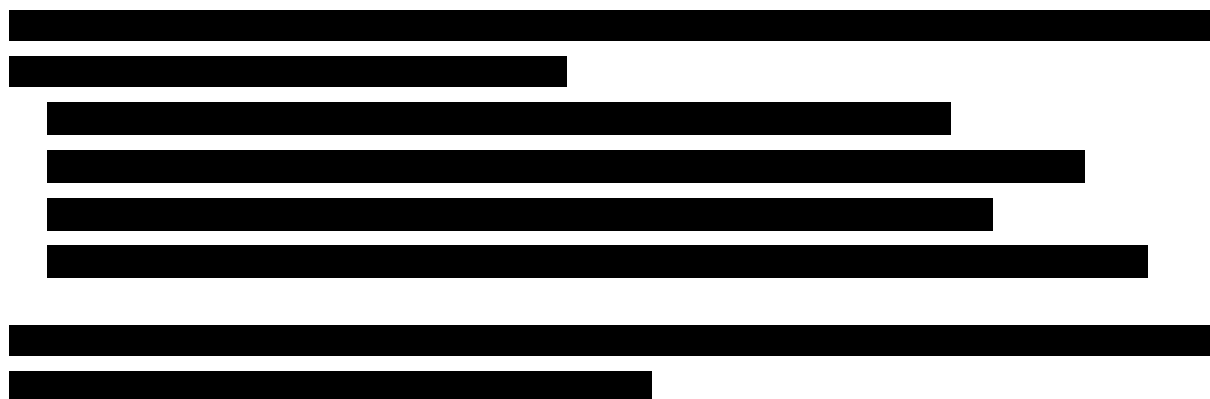
Wyżej wymienione scenariusze analizy wrażliwości wpływają na wyniki szczegółowe analizy (dostępne w pliku obliczeniowym) oraz na wyniki dla porównania Maviret vs interwencja alternatywna (o ile dany scenariusz ma wpływ na wyniki).

Dla porównania Maviret vs uśredniona terapia przeprowadzono jedną analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono alternatywne dane dotyczące rozpowszechnienia leków w populacji pacjentów z genotypem 1 oraz 4.

Tabela 148.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
12	Udziały leków w obrębie genotypu (na podstawie analizy BIA)	na podstawie danych z EpiTer-2	rozd. 2.5.1

6.2. Wyniki dla porównań szczegółowych



[Redacted Section Header]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

								+			+

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

								+			+

Wariant	Składowe	Składowe	Składowe	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											

[Redacted text block]

Wariant	Składowe	Składowe	Składowe	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											

	Maviret						Maviret + sofosbuvir						
	Składowe	Wzrost	Wiek	Waga	Genotyp	Wzrost	Wiek	Waga	Genotyp	Wzrost	Wiek	Waga	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Maviret						Maviret + sofosbuvir						
	Składowe	Wzrost	Wiek	Waga	Genotyp	Wzrost	Wiek	Waga	Genotyp	Wzrost	Wiek	Waga	

								+			+
I											
I											
I											
II											
II											
I											
II											
II											
II											
II											
II											
II											
I											
II											
II											
II											

[Redacted text block]

								+			+

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

								+				+
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												
I												

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		-		+				+		+	
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]

I											
I											
I											
II											
II											
II											
II											
III											
III											
III											
III											
III											
III											
III											
III											

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

█

█

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

[Redacted Section Header]

Opis	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7	Wariant 8	Wariant 9	Wariant 10	Wariant 11	Wariant 12

[Redacted text]

[Redacted text]

Opis	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7	Wariant 8	Wariant 9	Wariant 10	Wariant 11	Wariant 12

								+			+
I											
II											
III											
IV											

[Redacted header text]

								+			+
I											
II											
III											
IV											
V											
VI											
VII											
VIII											
IX											
X											
XI											
XII											
XIII											
XIV											
XV											

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Section Header]

■	■	■	■	■	■	■	■	+	■	■	+
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■

■

■	■	■	■	■	■	■	■	+	■	■	+
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

								+			+

								+			+

Kod		Nazwa		Cena		Wzrost		Ciężar		Wiek	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[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 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[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 line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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 przeszukania (rozdz. A.1.1) nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla produktu Maviret z którymi byłoby możliwe porównanie wyników niniejszej analizy. W związku z tym dokonano dodatkowego przeszukania, z uwzględnieniem następujących kryteriów:

- poszukiwano analiz ekonomicznych dla preparatu Epclusa – jest to podobnie jak Maviret lek pangenotypowy zarejestrowany w ostatnim czasie w leczeniu przewlekłego WZW C,
- przeszukano bazy danych o strony agencji HTA analogiczne jak podczas przeszukania opisanego w rozdziale A.1.1,
- słowa kluczowe: Epclusa, velpataswir, velpataswir / sofosbuvir.

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na odnalezienie raportu HTA ocenionego przez brytyjską agencję NICE [164]

Struktura modelu wykorzystanego w odnalezionej analizie ekonomicznej dla preparatu Epclusa jest zbieżna ze strukturą modelu wykorzystanego do obliczeń niniejszej analizy. Ewentualne różnice, takie jak możliwość uzyskania SVR ze stanu „*Decompensated cirrhosis*” w modelu dla Epclusa wynikają z różnych wskazań rejestracyjnych dla obu leków.

W celu walidacji wyników uzyskanych w odnalezionej analizie ekonomicznej porównano jej wyniki z wynikami szczegółowymi niniejszej analizy, które dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym. Jak wskazują wyniki niniejszej analizy, w populacji pacjentów bez marskości wątroby uzyskane wartości QALY wynoszą [REDACTED]. W podgrupie chorych z marskością wątroby wyniki niniejszej analizy wskazują na uzyskanie [REDACTED]. Wyniki analizy ekonomicznej dla preparatu Epclusa wskazują, że możliwe jest uzyskanie wyższej liczby QALY, wynoszącej około 16–17 QALY w populacji chorych bez marskości oraz około 9–10 QALY w populacji chorych z marskością wątroby (biorąc pod uwagę schematy o wysokiej skuteczności).

W celu wyjaśnienia różnic w zakresie uzyskiwanych wyników porównano szczegółów wartości parametrów wejściowych w obu modelach. Pozwoliło to na zidentyfikowanie istotnych rozbieżności w zakresie danych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów między analizami:

- początkowy wiek: 54,7 lat w niniejszej analizie vs 40-45 lat w odnalezionej analizie,
- włóknienie wątroby (w populacji bez CC): wyższy poziom zaawansowania włóknienia w niniejszej analizie względem odnalezionej analizy.

Jak wskazują wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości oba z wymienionych parametrów mają wpływ na wyniki końcowe w zakresie zyskanych QALY. W populacji pacjentów z marskością wątroby uwzględnienie niższego początkowego wieku prowadzi do uzyskania wyników w zakresie QALY zbliżonych z uzyskanymi w odnalezionej analizie. W przypadku pacjentów bez marskości wątroby, obniżenie początkowego wieku kohorty do 45 (lub 40) lat oraz dostosowanie rozkładu pacjentów do poszczególnych stopni włóknienia jak w odnalezionej analizie dla produkty Eplusa (83% F0-F2, 17% F3) prowadzi do uzyskania średniego QALY w niniejszej analizie równego [redacted]

8.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono danych pozwalających na dokonanie walidacji zewnętrznej ze względu na efektywność terapii GLE/PIB. Odnaleziono 2 badania pozwalające na ocenę efektywności rzeczywistej wybranych komparatorów w populacji polskich pacjentów z przewlekłym WZW C zakwalifikowanych do terapii przeciwwirusowej w ramach PL (EpiTer-1 [165] i EpiTer-2 [17, 18]).

Rejestr EpiTer-1 prezentuje wyniki wieloośrodkowego badania, które objęło 6 786 pacjentów leczonych w 29 ośrodkach w Polsce w okresie od stycznia 2013 do marca 2016 r. Celem badania była m.in. ocena rzeczywistej efektywności schematów leczenia refundowanych w tym okresie w ramach PL. Większość chorych była leczona terapiami opartymi na interferonie, które są już refundowane w populacji docelowej niniejszej analizy i tym samym nie stanowią komparatorów dla terapii GLE/PIB.

Szczegółowe wyniki dotyczące skuteczności rzeczywistej uzyskane w ramach rejestru EpiTer-1 zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 207). Uwzględniono wyłącznie dane dla schematów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 207.
Efektywność rzeczywista wybranych schematów na podstawie wyników rejestru EpiTer-1

Populacja	Schemat leczenia	SVR12		Schematy w analizie ekonomicznej
		EpiTer-1	analiza ekonomiczna ^a	
GT1	LDV/SOF +/- RBV	94% (n = 64)	94,04% - 96,83%	LS8, LS12, LS24, LSR12
	OBV/PTV/r + DSV ± RBV	98% (n = 227)	94,21% - 99,10%	3D8, 3D12, 3DR12, 3DR24

Populacja	Schemat leczenia	SVR12		Schematy w analizie ekonomicznej
		EpiTer-1	analiza ekonomiczna ^a	
GT3	SOF + RBV	100% (n = 2)	84,51%	SR24
	SOF + PegIFN + RBV	94% (n = 33)	92,06%	SPR12
GT4	OBV/PTV/r + RBV	100% (n = 12)	96,80%	2DR12
	SOF + PegIFN + RBV	33% (n = 3)	81,82% - 91,18%	SPR12, SPR24

a) skuteczność ogółem

Uzyskana w badaniu EpiTer-1 skuteczność schematów stosowanych w leczeniu pacjentów z GT1 jest zbliżona do skuteczności uzyskanej na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej. Wyniki uzyskane w ramach rejestru EpiTer-1 dla chorych z GT3 i GT4 można uznać za mało wiarygodne ze względu na niewielką liczbę pacjentów objętych leczeniem.

Rejestr EpiTer-2 [17, 18] można uznać za kontynuację analizy rozpoczętej w ramach rejestru EpiTer-1. Obecnie zawiera on kompletne dane od 2 892 pacjentów leczonych w 22 ośrodkach, którzy skończyli terapię przeciwwirusową przed końcem 2016 roku oraz dla których dane o skuteczności terapii uzyskano do czerwca 2017 roku. Docelowo pacjenci włączeni do badania EpiTer-2 będą stanowić około 50% populacji chorych na przewlekłe WZW C w Polsce i leczonych w ramach PL.

W poniższej tabeli zestawiono dane w zakresie skuteczności terapii uzyskane w rejestrze EpiTer-2. Dla celów porównawczych przedstawiono także dane o efektywności wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 208.
Efektywność rzeczywista wybranych komparatorów na podstawie wyników rejestru EpiTer-2

Populacja	Schemat leczenia	SVR12	
		EpiTer-2	analiza ekonomiczna
GT1	LDV/SOF 8 tyg.	100% (n = 52, 0% z F4)	94,04% (0% z F4)
	LDV/SOF 12 tyg.	99% (n = 168, 11% z F4)	96,83% (ogółem)
	LDV/SOF 24 tyg.	100% (n = 66, 79% z F4)	95,12% (100% z F4)
	LDV/SOF + RBV 12 tyg.	97% (n = 264, 71% z F4)	95,24% (100% z F4)
	OBV/PTV/r + DSV 8 tyg.	100% (n = 2, 50% z F4)	98,16% (0% z F4)
	OBV/PTV/r + DSV 12 tyg.	99% (n = 983, 20% z F4)	99,10% (ogółem)
	OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 tyg.	98% (n = 677, 66% z F4)	96,10% (0% z F4)
	OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 tyg.	96% (n = 25, 64% z F4)	94,21% (100% z F4)
	DCV + ASV	98% (n = 44, NC) 82% (n = 34 CC)	85,62% (NC) 86,00% (CC)
GT3	SOF + PegIFN + RBV 12 tyg.	94% (n = 95, 58% z F4)	92,06%
	SOF + RBV 24 tyg.	81% (n = 48, 73% z F4)	84,51%
GT4	OBV/PTV/r + RBV 12 tyg.	98% (n = 42, 12% z F4)	96,80%

Jak wynika z powyższego zestawienia skuteczność rzeczywista terapii przeciwwirusowych w Polsce dla wybranych komparatorów jest zbieżna z uzyskaną w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. Zwraca uwagę jedynie wyższa skuteczność schematu DCV+ASV uzyskana u chorych z GT1 bez CC. Dla pozostałych interwencji uzyskane różnice w efektywności mogą wynikać m.in. z rozbieżności w zakresie populacji chorych objętych leczeniem – w ramach rejestru EpiTer-2 schematy które w analizie ekonomicznej są stosowane tylko u chorych z CC, były stosowane też u pacjentów bez marskości wątroby.

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

11. OGRANICZENIA

- Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu składającego się ze stanów zdrowia uwzględniających poszczególne etapy przebiegu WZW C oraz długoterminowych powikłań. Ewentualne ograniczenia dostosowywanego modelu, np. w zakresie możliwych przejść pomiędzy stanami zdrowia przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane w zakresie skuteczności poszczególnych schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie, rozumianej jako uzyskanie odpowiedzi SVR12 przyjęto zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami analizy ekonomicznej. W szczególności brak jest badań, na podstawie których możliwe było porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji względem uwzględnionych komparatorów, zaś wyniki w zakresie skuteczności schematów leczenia ustalono na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Tym samym nie przeprowadzono porównania dla uzyskiwanych efektów klinicznych opartego na pomiarze względnej efektywności. Należy przy tym zaznaczyć, że ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o możliwie najszerszy zestaw danych spełniających kryteria włączenia ustalone w ramach analizy klinicznej (ang. *best available evidence*).
- Dane w zakresie bezpieczeństwa poszczególnych schematów uwzględnionych w niniejszej analizie, przyjęto zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są zatem ograniczeniami analizy ekonomicznej. W większości z badań klinicznych wyróżniane są najczęściej występujące działania niepożądane (np. występujące u co najmniej 10% kohorty). Ponadto w praktyce klinicznej może wystąpić przerywanie leczenia z innych powodów niż występowanie działań niepożądanych. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa obecnie stosowanych terapii przeciwwirusowych ewentualnie niedoszacowanie lub przeszacowanie występowania działań niepożądanych jak i przerywania terapii będzie mieć znikomy wpływ na wyniki oszacowań ekonomicznych.
- Zgodnie z przyjętą metodyką w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy dla porównania Maviret vs produkt leczniczy oraz Maviret vs uśredniona terapia (analiza cen progowych). W tym celu wykorzystano dane dotyczące rozpowszechnienia leków i schematów leczenia opracowane m.in. w ramach analizy BIA [28] oraz na podstawie danych z rejestru EpiTer-2. Wszelkie ograniczenia analizy BIA w tym zakresie są zatem ograniczeniami dla uzyskanych ogólnych wyników analizy ekonomicznej. Ponadto dane z rejestru EpiTer-2 pochodzą z materiałów konferencyjnych – na czas zakończenia prac nad analizą brak jest pełnej publikacji do badania.

- Zgodnie z odnalezionymi badaniami i rejestrami w ostatnich latach charakterystyka polskiego pacjenta z WZW C (poziom włóknienia wątroby, wiek, odsetek wcześniej leczonych) rozpoczynającego leczenie przeciwwirusowe zmieniała się. W najbliższych latach prawdopodobne jest, że charakterystyka ta nadal będzie się zmieniać, jednakże nie sposób przewidzieć kierunku oraz szybkość tych zmian. Ponadto w analizie ekonomicznej przyjęto, że charakterystyka pacjentów leczonych po raz pierwszy jak i wcześniej leczonych jest taka sama ze względu na wiek i poziom włóknienia wątroby. Przyjęto również, że charakterystyka pacjentów jest taka sama bez względu na genotyp wirusa.
- Prawdopodobieństwa progresji choroby do poszczególnych stanów zdrowia (w tym prawdopodobieństwo zgonu) określono w oparciu o dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Zidentyfikowane źródła danych w większości dotyczą pacjentów z przewlekłym WZW C w krajach innych niż Polska. Różnice w dostępie do leczenia oraz opieki zdrowotnej pomiędzy krajami mogą wpływać na uzyskiwane efekty zdrowotne. Ponadto odnalezione dane nie pozwoliły na zróżnicowanie tempa naturalnej progresji choroby pomiędzy chorych z poszczególnymi genotypami wirusa. Wyniki badania Kanwal 2014 [166] wskazują, że progresja u pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 3 może przebiegać szybciej niż u innych chorych.
- Nie odnaleziono polskich badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie wartości użyteczności stanów zdrowia. W związku z tym wykorzystano wartości uzyskane w badaniach zagranicznych.
- [REDAKTOWANE] ceny preparatów (Harvoni, Sovaldi, Zepatier, Daklinza, Pegasys) przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ. W rzeczywistości ceny te po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszty związane z przebywaniem pacjenta w danych stanie zdrowia określono na podstawie badania kosztowego przeprowadzonego w 2011 roku (za wyjątkiem kosztu przeszczepienia wątroby, gdzie wykorzystano najaktualniejsze dane NFZ). Uwzględnione wartości dostosowano do cen bieżących na podstawie wskaźnika zmian cen związanych ze zdrowiem (w latach 2011-2016). W rzeczywistości koszt ten mógł się zmieniać w inny sposób.

12. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Maviret (glekaprewir / pibrentaswir) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C).

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C (ICD-10 B 18.2) zakażonych wirusem o genotypach 1–6, z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub wyrównana marskość wątroby), uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia za pomocą PegIFN α +RBV \pm SOF lub SOF+RBV.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowej za pomocą GLE/PIB oraz technologii alternatywnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej analizy w warunkach polskich. Głównym punktem końcowym, oceniającym skuteczność terapii przeciwwirusowej w badaniach klinicznych, jest uzyskanie SVR po 12 tygodniach od jej zakończenia. Jest to tzw. zastępczy punkt końcowy, bowiem opiera się wyłącznie na pomiarach laboratoryjnych. W świetle wytycznych organizacji EMA i FDA odnośnie projektowania i przeprowadzania badań klinicznych dla leków przeciwwirusowych w leczeniu WZW C, wykorzystanie tego parametru do wnioskowania odnośnie efektywności klinicznej należy uznać za uzasadnione. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań, pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego z dostosowaniem skuteczności interwencji ocenianej z technologiami opcjonalnymi (za wyjątkiem porównania 8-tygodniowej terapii GLE/PIB vs 12-tygodniowej terapii SOF+RBV u osób zakażonych GT2 HCV). Tym samym wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem większości opcji przeprowadzone zostało na podstawie porównania pośredniego bez dostosowania. Jakościowe zestawienie uśrednionych wyników odnalezionych badań dla poszczególnych technologii wskazuje, że terapia GLE/PIB posiada porównywalną skuteczność do najefektywniejszych technologii lekowych dostępnych w warunkach polskich.

Do oceny opłacalności terapia skojarzona z wykorzystaniem glekaprewiru / pibrentaswiru wykorzystano dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model ekonomiczny. Głównym parametrem modelu jest odsetek pacjentów z SVR. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych, polskiej praktyki klinicznej oraz parametrów opisujących charakterystyki pacjentów i naturalny przebieg choroby. Każdy model jest tylko uproszczeniem rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Dołożono wszelkich starań w celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności wykorzystanych danych oraz jak najlepszego oddania specyfiki polskiego systemu ochrony zdrowia. Ponadto założenia i struktura dostosowywanego modelu są zbliżone do modeli wykorzystanych w innych analizach dotyczących przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Biorąc pod uwagę obecne standardy leczenia, charakterystyki pacjentów populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z badań, gdzie stosowano terapie bezinterferonowe. Dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania wskazują, że obecnie odsetek chorych z marskością wśród pacjentów z WZW C jest wysoki i przekracza 50%, zaś osoby z włóknieniem w stopniu F0-F1 stanowią niespełna 20% wszystkich leczonych. Zgodnie z wytycznymi PGE HCV w pierwszej kolejności leczeniem powinni być obejmowani pacjenci z wysokim poziomem włóknienia wątroby oraz u których w krótkim czasie może nastąpić pogorszenie jakości życia lub zgon. Potwierdzają to odnalezione informacje przekazywane przez lekarzy klinicystów. Włączanie do leczenia w poprzednich latach w pierwszej kolejności pacjentów z marskością wątroby prawdopodobnie spowoduje spadek osób z zaawansowanym włóknieniem wśród rozpoczynających leczenie w długim okresie. Możliwe jest, że populacja docelowa będzie zbliżać się w swojej charakterystyce do osób obecnie nowozdiagnozowanych, wśród których występuje niewielki odsetek osób z marskością wątroby oraz większość chorych charakteryzuje się łagodnym poziomem włóknienia. Jak wynika z odnalezionych danych, struktura pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie zmieniała się w zależności od dostępnych terapii. W okresie gdy standardem leczenia był schemat IFN + RBV reterapia nie była stosowana często, pomimo niewysokiej skuteczności tego schematu. Z kolei pojawienie się terapii trójlekowej spowodowało, że w pierwszej kolejności byli leczeni pacjenci wymagający ponownej terapii przeciwwirusowej. Obecnie odsetek osób wcześniej leczonych wśród wszystkich leczonych wynosi około 55%. W najbliższych latach udział pacjentów wcześniej leczonych wśród rozpoczynających leczenie może nadal się zmieniać, na co wpływ mogą mieć czynniki takie jak: zakończenie reterapii u chorych dla których nie powiodło się wcześniejsze leczenie czy wprowadzenie nowych leków (jak np. GLE/PIB). Ponadto w najnowszych badaniach uwzględniających chorych leczonych terapiami bezinterferonowymi średni wiek pacjentów jest wyższy niż oszacowany na podstawie pozostałych badań. Może to oznaczać, że w ostatnich latach zmieniła się struktura wiekowa osób rozpoczynających leczenie. Wyższy obecnie wiek leczonych pacjentów z WZW C w Polsce wynika prawdopodobnie stąd, że po wprowadzeniu nowej technologii do leczenia zostali włączeni pacjenci, u których dotychczasowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem lub którzy dotychczas pozostawali bez opcji terapeutycznej. Dodatkowo część pacjentów mogła odrzucić leczenie interferonowe w oczekiwaniu na refundację terapii bezinterferonowych. W przyszłości z jednej strony można oczekiwać spadku wieku pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenia z takich samych przyczyn jak spadek odsetka osób z marskością wątroby. Z drugiej strony należy mieć na uwadze postępujące procesy demograficzne i ogólny wzrost średniego wieku w populacji ogólnej. Ze względu na możliwą dynamikę rozważanych parametrów charakterystyki pacjentów przeprowadzono alternatywne obliczenia w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono aktualne koszty bezpośrednio. Koszty leków przeciwwirusowych [REDAKTOWANE] przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia na dzień 1 września 2017 roku. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] ceny preparatów Viekirax oraz Exviera wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych przetargów zawartych przez szpitale na zakup tych leków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ceny preparatów Zepatier, Harvoni, Sovaldi, Daklinza oraz Pegasys [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przyjęto na podstawie danych refundacyjnych. Dodatkowo na podstawie danych z przetargów określono koszt asunaprewiru (preparat Sunvepra) stosowanego razem z daklataswirem (Daklinza) u chorych z GT1b.

Przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej w roku 2012 koszty rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonem alfa były pokrywane przez producentów interferonu. Obecnie preparaty rybawiryny są refundowane i mają określoną cenę urzędową. Jednakże dane sprzedażowe dotyczące rybawiryny sugerują, iż pokrywanie kosztów rybawiryny jest nadal stosowane przez część producentów interferonu. Należy zauważyć, że rybawiryna jest produkowana przez te same podmioty odpowiedzialne co interferon pegylowany. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku schematu, zawierającego PegIFN α (SOF + PegIFN α + RBV), koszt rybawiryny jest uwzględniony w kosztach PegIFN α , co potwierdzają odnalezione przetargi na zakup tych leków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dla pozostałych terapii koszt rybawiryny jest naliczany zgodnie z ceną wykazową [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wirusowe zapalenie wątroby typu C postrzegane jest jako poważny, narastający problem zdrowotny przez Światową Organizację Zdrowia oraz Parlament Europejski, przede wszystkim z powodu liczby chorych, ich wieku oraz powikłań związanych z chorobą. Według obu organizacji, należy pilnie podejmować działania zmierzające do zmniejszenia ryzyka rozprzestrzeniania się epidemii oraz wprowadzenia i udostępnienia pacjentom skutecznych form leczenia. Zapobieganie WZW typu C zostało wpisane również w ramy Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007–2015. [167, 168] Rozpoczęcie finansowania terapii GLE/PIB w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C przyczyni się do poszerzenia możliwości terapeutycznych. Dostępna będzie kolejna terapia o wysokiej skuteczności bez względu na genotyp wirusa. Obecnie refundowane w Polsce leki przeciwwirusowe pozwalają na objęcie leczeniem pacjentów z wybranym genotypem. Preparat Maviret będzie pierwszym lekiem możliwym do zastosowania u chorych z przewlekłym WZW C z dowolnym genotypem wirusa.

13. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Maviret w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting 2017.
2. [REDACTED]
Analiza kliniczna. Maviret w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting 2017.
3. Program lekowy. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD 10 B18.2). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-27.
4. Program lekowy. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD 10 B18.2). Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2017-08-27.
5. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016
Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nr 38/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r. do zlecenia 60/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/060/REK/RP_38_2017_Daklinza_do%20podpisu_JT M.pdf.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Harvoni, INN-ledipasvir, sofosbuvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf (5.9.2017).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Viekirax, INN-ombitasvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf (5.9.2017).
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Exviera, INN-dasabuvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf (5.9.2017).
10. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2017) Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clinical and Experimental Hepatology* 2:47–55.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Zepatier, INN-grazoprevir/elbasvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf (5.9.2017).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Daklinza, INN-daclatasvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf (5.9.2017).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Sovaldi, INN-sofosbuvir. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf (5.9.2017).
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (21.3.2017).
15. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. European Medicine Agency Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209917.pdf.
16. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>.
17. Flisiak R. Przedstawienie danych z badania EpiTer. *Nowe perspektywy w leczeniu HCV*; czerwiec 2017; Warszawa. .
18. Flisiak R. (2017) EpiTer-2 RWE database from Poland patients treated in 2016.
19. Władysiuk M, Miazga P, Bebrysz M, Plisko R. (2016) Hepatitis C. Real world effectiveness of HCV treatment in Poland. ISPOR 19th Annual European Congress, Vienna, Austria.
20. 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).
21. 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).
 22. 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).
 23. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) 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).
 24. 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.
 25. 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).
 26. 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).
 27. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Daklinza (daklasawir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) (u chorych zakażonych HCV o genotypie 3). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/060/AW/060_AW_AE_OT_4351_16_Daklinza_WZW_C_2017.06.08.pdf.
 28. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Maviret® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW-C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting 2017.
 29. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (25.7.2016).
 30. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-242012dgl,4902.html> (30.9.2016).
 31. Rebetol - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000246/human_med_001017.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (21.4.2017).
 32. Pegasys - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000395/human_med_000974.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (21.4.2017).
 33. PegIntron - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000280/human_med_000975.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (21.4.2017).
 34. Copegus - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15789>.
 35. 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>.
 36. 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>.
 37. 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://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-532017dgl,6591.html>.

38. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-732017dsoz,6622.html>.
39. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622017dsoz,6604.html>.
40. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>.
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87). Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/87/>.
42. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
43. 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).
44. 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-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (13.12.2016).
45. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
46. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, i in. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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. .
51. 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.
52. 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.
53. 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.*
54. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, Janczewska E, Berak H, Tomasiewicz K, Mozer-Lisewska I, Koziulewicz D, Gietka A, Sikorska K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Nowak K, Zarębska-Michaluk D, Musiałik J, Simon K, i in. (2017) Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Advances in Medical Sciences* 62(2):387–392.
55. Flisiak R, Mazur W, Wróblewski J, Baka-Ćwierz B, Jabłkowski M, Piekarska A, Deroń Z. Real-World Evidence of the Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C – An Observational Study in Poland (Interim Report). *XIX Conference of the Polish Association for the Study of the Liver*; 1 czerwiec 2017; Mikołajki. .
56. Flisiak, Robert, Janczewska E, Zarębska-Michaluk D. Treatment of HCV infections in Poland in 2016, an interim analysis of EpiTer-2 study. Stan na dzień 28.06.2017.
57. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczak J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016.

58. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K, Małkowski P. (2015) Recommendations for treatment of hepatitis C. Polish Group of HCV Experts – 2015. *Clinical and Experimental Hepatology* 3:97–104.
59. Wojewódzki Szpital Zespólny w Kielcach. Aktualności. Bezinterferonowe leczenie WZW C - nadzieje a rzeczywistość. Dostęp: <http://wszkielce.pl/index.php/2016/02/11/bezinterferonowe-leczenie-wzw-c-nadzieje-a-rzeczywistosc/>.
60. 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.
61. Domagalski K, Pawłowska M, Tretyn A, Halota W, Tyczyno M, Koziulewicz 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):
62. Kłuszo 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.
63. Adamek A, Adamek J, Juszczyk J, Bereszyńska I. (2007) Odległe wyniki leczenia interferonem alfa 2b i rybawiryną chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w warunkach leczenia standardowego. *Przegląd Epidemiologiczny* (61):765–770.
64. Berak H, Kolakowska RA, Wasilewski M, Kowalska J, Stanczak JJ, Bardadin K, Horban A. (2007) Randomized, open label trial comparing efficacy and safety of pegylated interferon alfa 2b vs alfa 2b treatment of patients with chronic hepatitis C infected with non 2/3 genotypes - final analysis. *Journal of Hepatology* 46 (Suppl 1):S217–S218.
65. Berak H, Kołakowska-Rządka A, Wasilewski M, Stańczak J, Horban A, Bardadin K, Walewska-Zielecka B. (2006) Randomizowane, otwarte badanie porównujące skuteczności i bezpieczeństwo leczenia interferonem pegylowanym alfa-2a oraz alfa-2b pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażonych genotypem innym niż 2 i 3. *Zakażenia wirusowe* (2/2006):
66. 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.
67. 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.
68. Doszyń A, Kędziora J, Mróz M. (2013) Kinetyka wirerii HCV u pacjentów z przewlekłym WZW typu C leczonych pegylowanym interferonem. Doświadczenia własne. *Lekarz Wojskowy* (1):24–27.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Piekarska A, Koślińska-Berkan E, Wójcik K, Skubała A, Jabłkowski M, Deroń Z, Berkan-Kawińska A. (2016) Efficacy and direct costs of chronic hepatitis C treatment with first generation NS3/4A protease inhibitors in a real life population. *Clinical and Experimental Hepatology* 4:133–137.
76. Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. (2010) Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* 55(1):67–73.
77. Ząbek P, Opoka-Kegler J, Baka M, Dyda T, Stańczak G, Stańczak J. (2013) Prevalence of hepatitis C virus mutants resistant to protease inhibitors among Polish HCV genotype 1-infected patients. *Przegląd Epidemiologiczny* 67:411–413.

78. 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.
79. 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.*
80. 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>.
81. 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, Terziroli 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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*; .
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, Papiamoni N, Fragaki M, Matrella E, Tzardi M, Kouroumalis EA. (2014) Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol* 6(7):504–512.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. (1998) Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 27(5):1435–1440.
96. 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.
97. 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.*

98. 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.
99. Bang CS, Song IH. (2017) Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 17(1):
100. 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.
101. 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 predirect-acting antiviral era. *J. Viral Hepat.* 24(4):295–303.
102. POLTRANSPLANT. Dostęp: <http://www.poltransplant.pl/> (27.4.2017).
103. Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, Kostrzewska K, Razavi HA, Gower EE. (2015) Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27(1):70–76.
104. Czerwiński J, Lewandowska D, Małkowski P, Danielewicz R. (2016) Liver Donation and Transplantation in Poland: Numbers, Indicators, and Trends. *Transplantation Proceedings* 48(5):1341–1346.
105. 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.
106. Trwanie życia w 2016 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html>.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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, et al. (2016) Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med.* 13(4):e1002006.
112. Makarova M, Krettek A, Valkov MY, Grjibovski 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:
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, Hansen T, Pitton MB, Düber C, Otto G, Schuchmann M, Galle PR, Wörms MA. (2014) Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J. Clin. Gastroenterol.* 48(3):279–289.
117. European Liver Transplant Registry - ELTR. Dostęp: <http://www.eltr.org/> (6.7.2016).
118. Czerwiński J, Lewandowska D, Małkowski P, Danielewicz R. (2016) Liver Transplant Registry in Poland: Web-Netted Quality Tool in Liver Transplantation From Deceased and Living Donors. *Transplantation Proceedings* 48(5):1347–1349.
119. 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.
120. Chong C. (2003) Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology* 98(3):630–638.

121. 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.
122. 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.
123. 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*.
124. Longworth L, Stirling B. (2003) An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics* (12):1061–1067.
125. 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.
126. 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*.
127. 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.
128. Schwarzingler M, Cossais S, Deuffic-Burban S, Pol S, Fontaine H. (2015) EQ-5D utility index in French patients with chronic hepatitis C (CHC) infection: severe comorbidities and perceived progression of CHC infection matter more than actual liver disease stage (P0745). *Journal of Hepatology* 62:S263–S864.
129. 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.
130. 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*.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. Weyler E-J, Gandjour A. (2011) Empirical Validation of Patient versus Population Preferences in Calculating QALYs. *Health Serv Res*.
141. 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.
142. 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.
143. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie. Dostawa produktów leczniczych EO-LA-2722-VII-17. Dostęp: <http://www.spsk1.lublin.pl/index.php/powyzej-kwot-art-11-ust-8/773-eo-la-2722-vii-17-dostawa-produktow-leczniczych> (5.9.2017).

144. 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>.
145. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2017). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7040.html>.
146. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego. przetarg nieograniczony PN 33/17 na dostawę leków ELBASWIR + GRAZOPREWIR. Dostęp: <http://www.szpital.wroc.pl/zamowienia-publiczne/przetargi/1204-pn-33-17-na-dostawe-lekow-elbaswir-grazoprewir-ogloszenie-przeslane-do-publicacji>.
147. Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza. Dostawy produktów leczniczych 022/9/2017. Dostęp: <http://www.wsoz.pl/zamowienia-publiczne/powyzej-30-000-euro/36-2017/137-dzierzawa-aparatow-analizatorow-dostawy-odczynnikow-oraz-materialow-eksploatacyjnych-6>.
148. Szpital Specjalistyczny im. S.Żeromskiego SPZOZ w Krakowie. Dostawa leków w ramach programu lekowego - ZP 15/2017. Dostęp: http://www.bip.krakow.pl/?dok_id=86201.
149. Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o. Sukcesywna dostawa leków antywirusowych. Nr postępowania: 3/E/P/2017. Dostęp: <http://www.pcchz.pl/index.php?ID=54&zid=534> (5.9.2017).
150. Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o. PN.D.AS.16.17_Zakup wraz z dostawą leków przez okres do 28.02.2018 r. Dostęp: <http://bip.szpital.opole.pl/art,174,pn.d.as.16.17-zakup-wraz-z-dostawa-lekow-przez-okres-do-28.02.2018-r.> (5.9.2017).
151. Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu. 204532-2017 Dostawa produktu leczniczego Elbaswir + grazoprewir do 31.12.2017 r. Dostęp: <http://www.szpital1.bytom.pl/bip/biuletyn-informacji-publicznej/zamowienia-publiczne/ogloszenia.html> (5.9.2017).
152. Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu. 554715-N-2017 Przetarg nieograniczony poniżej 209 000 euro na dostawę leku ZEPATIER lub równoważny stosowany w programie zdrowotnym (lekowym) leczenia WZW typu C. Dostęp: http://przetargi.szpital-strusia.poznan.pl/index.php?option=com_przetargi&id=2101 (5.9.2017).
153. Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy Sp. z o.o. Sukcesywna dostawa leków antywirusowych. Nr postępowania: 1/E/P/2017. Dostęp: <http://www.pcchz.pl/index.php?ID=54&zid=530>.
154. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie. Zamówienie - produkty farmaceutyczne 2017/S 027-047215. Dostęp: http://wss.olsztyn.pl/zamowienia-publiczne/postepowania-przetargowe-powyzej-209-000-eur.html?tx_bip_pi1%5Boffer%5D=2112&tx_bip_pi1%5Baction%5D=details&tx_bip_pi1%5Bcontroller%5D=Offer&cHash=d12e086da229f7f5500f8deaa3c25b51.
155. Wojewódzki Szpital Zespolony im. Ludwika Perzyny w Kaliszu. Ogłoszenie nr 52168 - 2017 z dnia 2017-03-27 r. Dostęp: <http://szpital.kalisz.pl/wp/category/zamowienia>.
156. Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia. 535477-N-2017 Przetarg nieograniczony poniżej 209 000 euro na dostawę leku Sofosbuvir 400 mg+Ledipasivir 90 ml (lek typu Harvoni lub równoważny) stosowanego w programie lekowym leczenia WZW - kuracja bezinterferonowa. Dostęp: http://przetargi.szpital-strusia.poznan.pl/index.php?option=com_przetargi&id=2086 (5.9.2017).
157. Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie. Ogłoszenie o zamówieniu Dz.U. : 2017/S 015-023413. Dostęp: <http://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-stosowane-w-terapiach-przeciwwirusowych-w-ramach-programu-lekowego-pn-leczenie-przewleklego-wirusowego-zapalenia-watrobysy-typu-c-terapia-bezinterferonowa.html>.
158. Radomski Szpital Specjalistyczny im. dr. Tytusa Chałubińskiego. 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 (5.9.2017).
159. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie. Dostawa produktów leczniczych EO-LA-2722-XIII-17. Dostęp: <http://www.spsk1.lublin.pl/index.php/powyzej-kwot-art-11-ust-8/779-eo-la-2722-xiii-17-dostawa-produktow-leczniczych>.
160. Kozielowicz D, Dybowska D. Zwalczenie cytopenii podczas leczenia przeciwwirusowego zakażenia HCV.
161. Trombocytopenia – przyczyny gastroenterologiczne. Dostęp: <http://www.gastroenterologia-praktyczna.pl/a1319/Trombocytopenia----przyczyny-gastroenterologiczne.html>.
162. Simon K, Gładysz A, Rotter K, Rymer W, Smoliński P, Ingot M, Władysiuk 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.
163. 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):
164. 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).

165. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. (2016) Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era – the EpiTer study. *Clinical and Experimental Hepatology* 4:138–143.
166. 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.
167. Parlament Europejski. Oświadczenie Pisemne w sprawie zapalenia wątroby typu B i C. 2013. Dostęp: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=WDECL&reference=P7-DCL-2013-0023&format=PDF&language=PL>.
168. Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_urm_npz_90_15052007p.pdf.
169. PubMed. U.S. National Library of Medicine. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.7.2016).
170. The Cochrane Library. Dostęp: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html> (1.7.2016).
171. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (20.7.2016).
172. 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).
173. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/> (12.5.2017).
174. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <http://cadth.ca/> (20.7.2016).
175. SMC - Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (12.5.2017).
176. Strona Główna | AOTMiT. Dostęp: <http://aotm.gov.pl/> (19.7.2016).
177. CEAR. Cost-effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (1.7.2016).
178. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (4.7.2016).

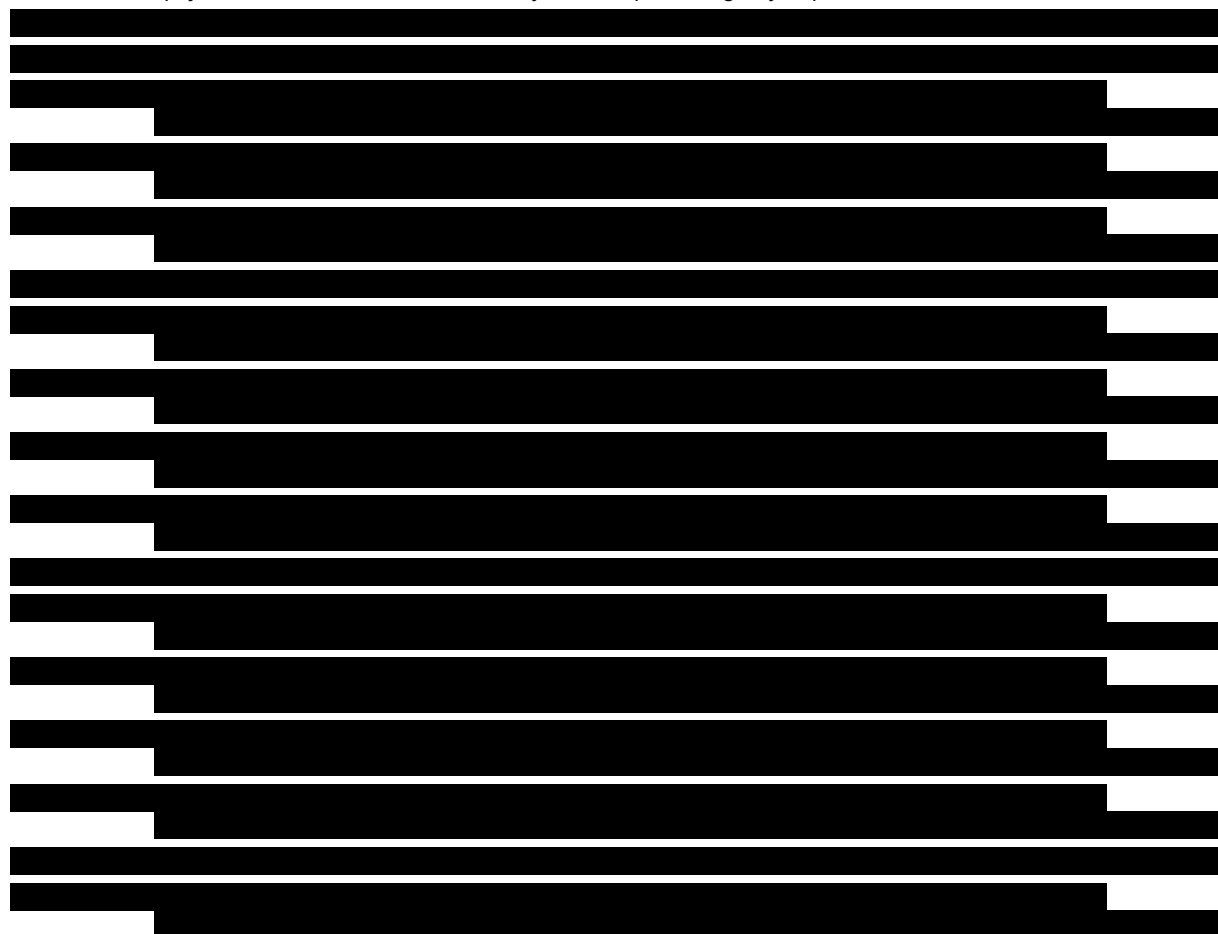
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Zalecany czas trwania leczenia preparatem Maviret w poszczególnych grupach pacjentów.....	20
Tabela 2.	Czas trwania terapii LDV/SOF ± RBV w programie lekowym.....	22
Tabela 3.	Czas trwania terapii OBV/PTV/r ± RBV w programie lekowym.....	23
Tabela 4.	Czas trwania terapii GZR/EBR ± RBV w programie lekowym.....	23
Tabela 5.	Czas trwania terapii DCV + ASV w programie lekowym.....	24
Tabela 6.	Czas trwania terapii DCV + SOF w programie lekowym (zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT).....	24
Tabela 7.	Czas trwania terapii SOF ± PegINF + RBV w programie lekowym.....	25
Tabela 8.	Populacja docelowa dla porównań Maviret vs produkt leczniczy.....	32
Tabela 9.	Zestawienie komparatorów dla GLE/PIB uwzględnionych w niniejszej analizie.....	32
Tabela 14.	Udziały schematów leczenia dla preparatu Harvoni – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2.....	34
Tabela 15.	Udziały schematów leczenia dla preparatów Viekirax i Exviera – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2.....	35
Tabela 16.	Udziały schematów leczenia dla preparatu Zepatier – dane z analizy BIA.....	35
Tabela 17.	Udziały schematów leczenia dla preparatu Daklinza – dane z analizy BIA.....	36
Tabela 18.	Udziały schematów leczenia dla preparatu Sovaldi – dane z analizy BIA i rejestru EpiTer-2.....	36
Tabela 10.	Udziały leków w populacji docelowej – dane z analizy BIA.....	37
Tabela 11.	Preparatu stosowane w populacji GT1a – struktura zużycia (odsetki pacjentów).....	37
Tabela 12.	Preparatu stosowane w populacji GT1b – struktura zużycia (odsetki pacjentów).....	37
Tabela 13.	Preparaty stosowane w populacji GT4 – struktura zużycia (odsetki pacjentów).....	38
Tabela 19.	Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane z polskich badań i rejestrów.....	47
Tabela 20.	Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane w obliczeniach analizy.....	48
Tabela 21.	Występowanie genotypów wirusa HCV w Polsce – dane z analizy BIA.....	48
Tabela 22.	Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW C– dane z polskich badań i rejestrów.....	49
Tabela 23.	Wcześniejsze leczenie wśród pacjentów z przewlekłym WZW – dane w obliczeniach analizy.....	50
Tabela 24.	Średni wiek chorych z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów.....	50
Tabela 25.	Zaawansowanie włóknienia wątroby – dane w obliczeniach analizy.....	51
Tabela 26.	Odsetek mężczyzn wśród pacjentów z przewlekłym WZW C – dane z polskich badań i rejestrów.....	52
Tabela 27.	Odsetek pacjentów z masą ciała <> 75 kg.....	53
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z masą ciała < 65 kg, 65-80 kg, 80-105 kg oraz > 105 kg.....	54
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT1 – dane z analizy klinicznej.....	55
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT2 – dane z analizy klinicznej.....	55
Tabela 31.	Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT3 – dane z analizy klinicznej.....	56
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT4 – dane z analizy klinicznej.....	56
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z SVR12 – pacjenci z GT5/GT6 – dane z analizy klinicznej.....	57
Tabela 34.	Częstość występowania działań niepożądanych – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	58
Tabela 35.	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – dane z badań klinicznych.....	59
Tabela 36.	Roczne prawdopodobieństwo progresji włóknienia wątroby (bez SVR) – dane z przeglądu Thein 2008 oraz jego aktualizacji Erman 2015.....	62
Tabela 37.	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu brak F4 (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań.....	64

Tabela 38.	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F4 (bez SVR) do HCC – dane z odnalezionych badań	66
Tabela 39.	Progresja ze stanu CC do HCC u osób bez/z SVR – dane z metaanaliz	67
Tabela 40.	Ryzyko względne wystąpienia HCC – dane z pojedynczych badań.....	67
Tabela 41.	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu DC do HCC – dane z odnalezionych badań	68
Tabela 42.	Roczne prawdopodobieństwo progresji do stanu HCC – wartości w obliczeniach analizy	69
Tabela 43.	Dane dotyczące przeszczepów wątroby w Polsce według Poltransplantu	69
Tabela 44.	Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C - obliczenia	70
Tabela 45.	Roczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z WZW C – wartości w obliczeniach analizy.....	70
Tabela 46.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Simmons 2016.....	71
Tabela 47.	Roczne prawdopodobieństwo reinfekcji wirusa HCV na podstawie danych z przeglądu Simmons 2016	71
Tabela 48.	Zestawienie rocznych prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia – podsumowanie danych wejściowych do modelu	72
Tabela 49.	Prawdopodobieństwo zgonu ze stanu brak CC / CC – wartości uwzględnione w modelu	73
Tabela 50.	Śmiertelność z powodu DC – dane z odnalezionych badań.....	75
Tabela 51.	Śmiertelność z powodu HCC – dane z odnalezionych rejestrów.....	75
Tabela 52.	Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – dane na podstawie rejestru ELTR	78
Tabela 53.	Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – roczne prawdopodobieństwa na podstawie danych z rejestru ELTR.....	78
Tabela 54.	Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – dane na podstawie rejestru Poltransplant (Czerwiński 2016b)	78
Tabela 55.	Przeżycie pacjentów po przeszczepie wątroby – roczne prawdopodobieństwa na podstawie danych z rejestru Poltransplant (Czerwiński 2016b)	79
Tabela 56.	Prawdopodobieństwo zgonu z poszczególnych stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie	79
Tabela 57.	Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW C.....	80
Tabela 58.	Użyteczności stanów zdrowia przedstawione w badaniach dotyczących WZW C.	82
Tabela 59.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Wright 2006	85
Tabela 60.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Chong 2003.....	85
Tabela 61.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Pol 2015	86
Tabela 62.	Użyteczności stanów zdrowia – dane uwzględnione w analizie	87
Tabela 63.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na GLE/PIB	87
Tabela 64.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na OBV/PTV/r ± DSV ± RBV.....	88
Tabela 65.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na LDV/SOF ± RBV	88
Tabela 66.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na GZR/EBR ± RBV	88
Tabela 67.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na DCV	89
Tabela 68.	Zmiana użyteczności związana z terapią – schematy oparte na SOF.....	89
Tabela 69.	Cena GLE/PIB – wartości uwzględnione w analizie	90
Tabela 70.	Ceny preparatów Viekirax i Exviera na podstawie odnalezionych przetargów	91
Tabela 71.	Średnie ceny preparatów Viekirax i Exviera na podstawie komunikatów DGL	91
Tabela 72.	Ceny OBV/PTV/r i DSV – wartości uwzględnione w analizie.....	92
Tabela 73.	Cena preparatu Zepatier na podstawie komunikatów DGL	92
Tabela 74.	Ceny preparatu Zepatier na podstawie odnalezionych przetargów	92
Tabela 75.	Cena GZR/EBR – wartości uwzględnione w analizie	93
Tabela 76.	Ceny preparatu Harvoni na podstawie odnalezionych przetargów	93
Tabela 77.	Średnia cena preparatu Harvoni na podstawie komunikatów DGL	94
Tabela 78.	Cena LDV/SOF – wartości uwzględnione w analizie.....	94
Tabela 79.	Ceny preparatu Sovaldi na podstawie odnalezionych przetargów	95
Tabela 80.	Średnia cena preparatu Sovaldi na podstawie komunikatów DGL	95
Tabela 81.	Cena SOF – wartości uwzględnione w analizie.....	96

Tabela 82.	Cena Daklinza na podstawie odnalezionych przetargów.....	96
Tabela 83.	Średnia ceny preparatów Daklinza i Sunvepra na podstawie komunikatów DGL.....	97
Tabela 84.	Cena DCV i ASV – wartości uwzględnione w analizie.....	97
Tabela 85.	Średnie ceny preparatów zawierających RBV na podstawie komunikatów DGL.....	98
Tabela 86.	Cena RBV – wartości uwzględnione w analizie.....	98
Tabela 87.	Średnia cena opakowań preparatu Pegasys (w dawce 180 µg) na podstawie komunikatów DGL.....	99
Tabela 88.	Cena PegIFNα – wartości uwzględnione w analizie.....	99
Tabela 89.	Zestawienie dziennych kosztów terapii wykorzystywane w analizie.....	100
Tabela 90.	Całkowite koszty leków dla poszczególnych terapii.....	100
Tabela 91.	Koszty diagnostyki terapii przewlekłego WZW C.....	102
Tabela 92.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.....	103
Tabela 93.	Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych - hospitalizacja.....	103
Tabela 94.	Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii.....	104
Tabela 95.	Koszt wizyty specjalistycznej związanej z leczeniem wysypki.....	104
Tabela 96.	Koszt hydrokortyzonu.....	105
Tabela 97.	Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	105
Tabela 98.	Roczny koszt stanów zdrowia związanych z przewlekłym WZW C – dane z odnalezionych publikacji.....	106
Tabela 99.	Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie statystyk NFZ JGP.....	107
Tabela 100.	Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej – analiza podstawowa.....	107
Tabela 101.	Koszty stanów zdrowia – wartości uwzględnione w analizie ekonomicznej – analiza wrażliwości (NFZ + pacjent).....	108
Tabela 102.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	110
Tabela 103.	Opcje ustawiane w modelu w celu wykonania poszczególnych porównań.....	114



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 213. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku281

Tabela 214. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed284

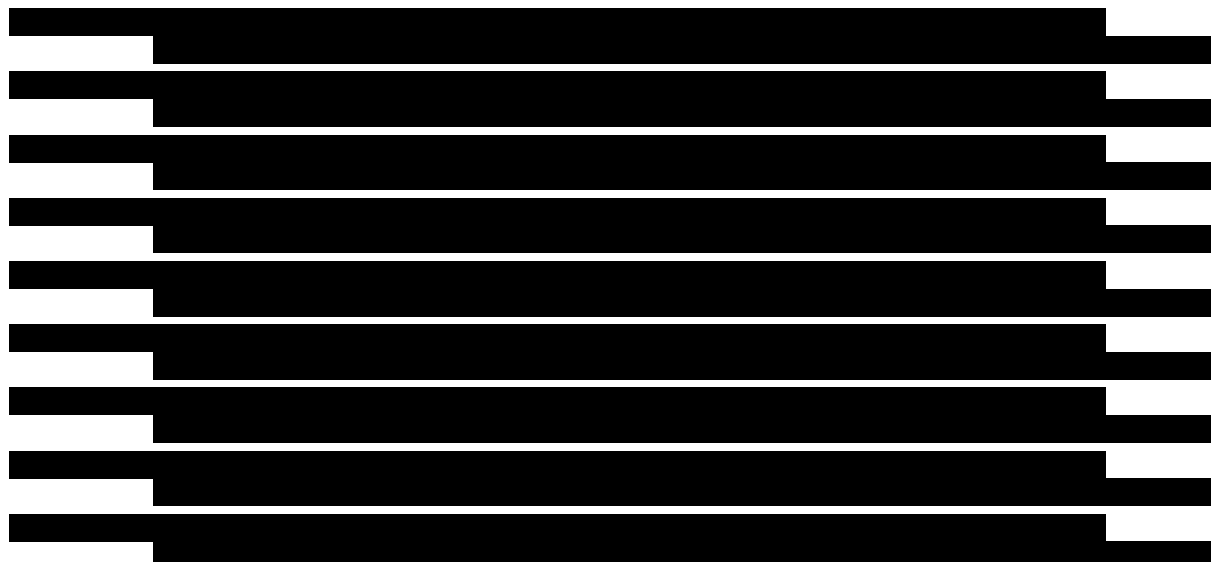
Tabela 215. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane285

Tabela 216. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC, AOTMiT).....	285
Tabela 217. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie Medline	287
Tabela 218. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR.....	287
Tabela 219. Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie Medline	289
Tabela 220. Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie GBL.....	289
Tabela 221. Strategia wyszukiwania danych o progresji marskości wątroby zastosowana w bazie Medline	290
Tabela 222. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z niewyróbną marskości wątroby zastosowana w bazie Medline	291
Tabela 223. Strategia wyszukiwania danych o progresji wśród pacjentów z niewyróbną marskości wątroby zastosowana w bazie Medline	291
Tabela 224. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	292
Tabela 225. Wartości parametrów dotyczących efektywności terapii przyjęte w modelu ekonomicznym	298

Spis wykresów

[Redacted content]

[Redacted content]



Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu.....	31
Rysunek 2. Schemat struktury modelu.....	109
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	286
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C zgodnie z QUOROM (opracowania wtórne).....	288

15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 213.

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.	Aktualne na dzień zakończenia analizy
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	rozd. 5
2. analizę wrażliwości	rozd. 6, 6.3.6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	rozd. 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, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	rozd. 5, 6
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 (...)	rozd. 2, 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	rozd. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 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, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>rozd. 2.11</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>rozd. 3.6, A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>rozd. 6</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>rozd. 2.6 (założenia) rozd. 5, 6, 6.3.6 (wyniki)</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>rozd. 2.7 (założenia) rozd. 5, 6, 6.3.6 (wyniki)</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>rozd. A.1.1, A.1.2</p>

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 odnalezienia analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności terapii GLE/PIB w leczeniu chorych z przewlekłym WZW C dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- Medline (przez PubMed) [169],
- Cochrane Library [170],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [171],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [172],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [173],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [174],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [175],
- AOTMiT [176].

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 11 sierpnia 2017 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. Dodatkowo, w bazach Medline i Cochrane Library zaimplementowano słowa kluczowe pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych lub kosztowych. W pozostałych bazach nie dokonywano takiego zawężenia.

Szczegółowe strategie oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 214.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markow model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 053 543
#2	Maviret OR Mavyret OR glecaprevir OR pibrentasvir	9
#3	#1 AND #2	0
Data przeszukania: 11 sierpnia 2017		

Tabela 215.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	64 212
#2	Maviret OR Mavyret OR glecaprevir OR pibrentasvir	13
#3	#1 AND #2	0
Data przeszukania: 11 sierpnia 2017		

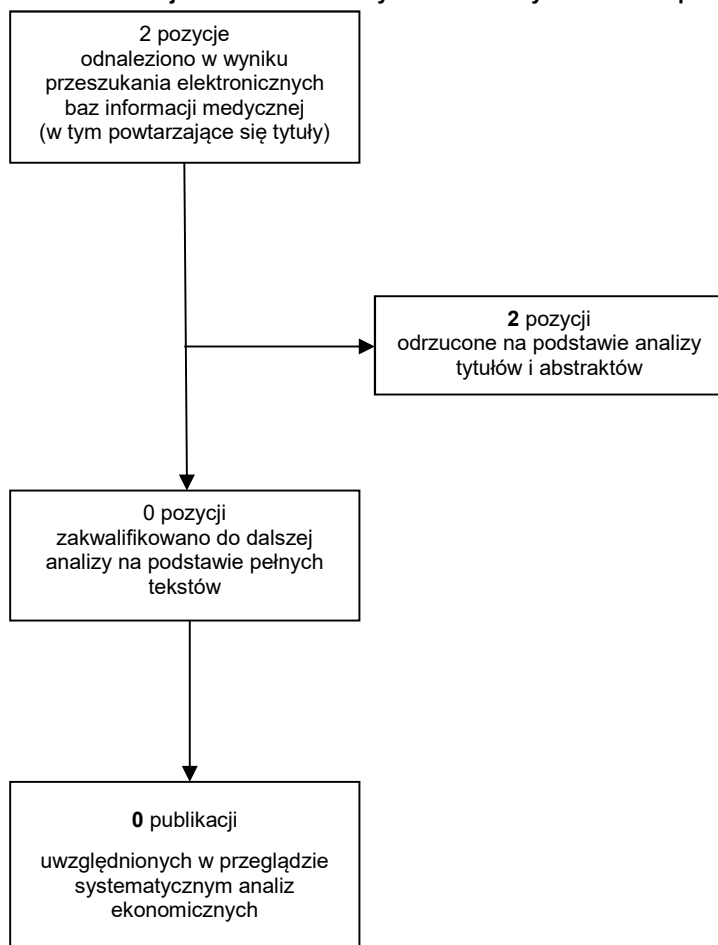
Tabela 216.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, CRD, NICE, SMC, AOTMiT)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CADTH	Keyword: Maviret, Mavyret, Result type: <i>Reports</i>	0	0
CADTH	Keyword: glecaprevir, pibrentasvir, Result type: <i>Reports</i>	1	0
ISPOR	Keyword: Maviret, Mavyret, glecaprevir, pibrentasvir, Topic: <i>Cost Studies</i>	0	0
CRD	Any field: Maviret, Mavyret, glecaprevir, p brentasvir	0	0
NICE	Keyword: Maviret, Mavyret Type: <i>Guidance</i>	0	0
NICE	Keyword: glecaprevir, p brentasvir Type: <i>Guidance</i>	1	0
SMC	Maviret, Mavyret, glecaprevir, pibrentasvir	0	0
AOTMiT	Maviret, Mavyret, glecaprevir, pibrentasvir	0	0
Data ostatniego przeszukania: 11 sierpnia 2017			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 2 publikacje, z których żadna nie została włączona do analizy na poziomie pełnego tekstu. W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania nie odnaleziono zatem analiz ekonomicznych, w których oceniono opłacalność terapii GLE/PIB.

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



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) [169],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*) [177].

Ostatnie przeszukanie źródeł informacji medycznych przeprowadzono w dniu 26 czerwca 2017 roku. Wykorzystane strategię wyszukiwania publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 217.

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	225
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"	28 104
#1	"hepatitis c" OR HCV OR (hepatitis AND c)	97 860
Data przeszukania: 26 czerwca 2017		

Tabela 218.

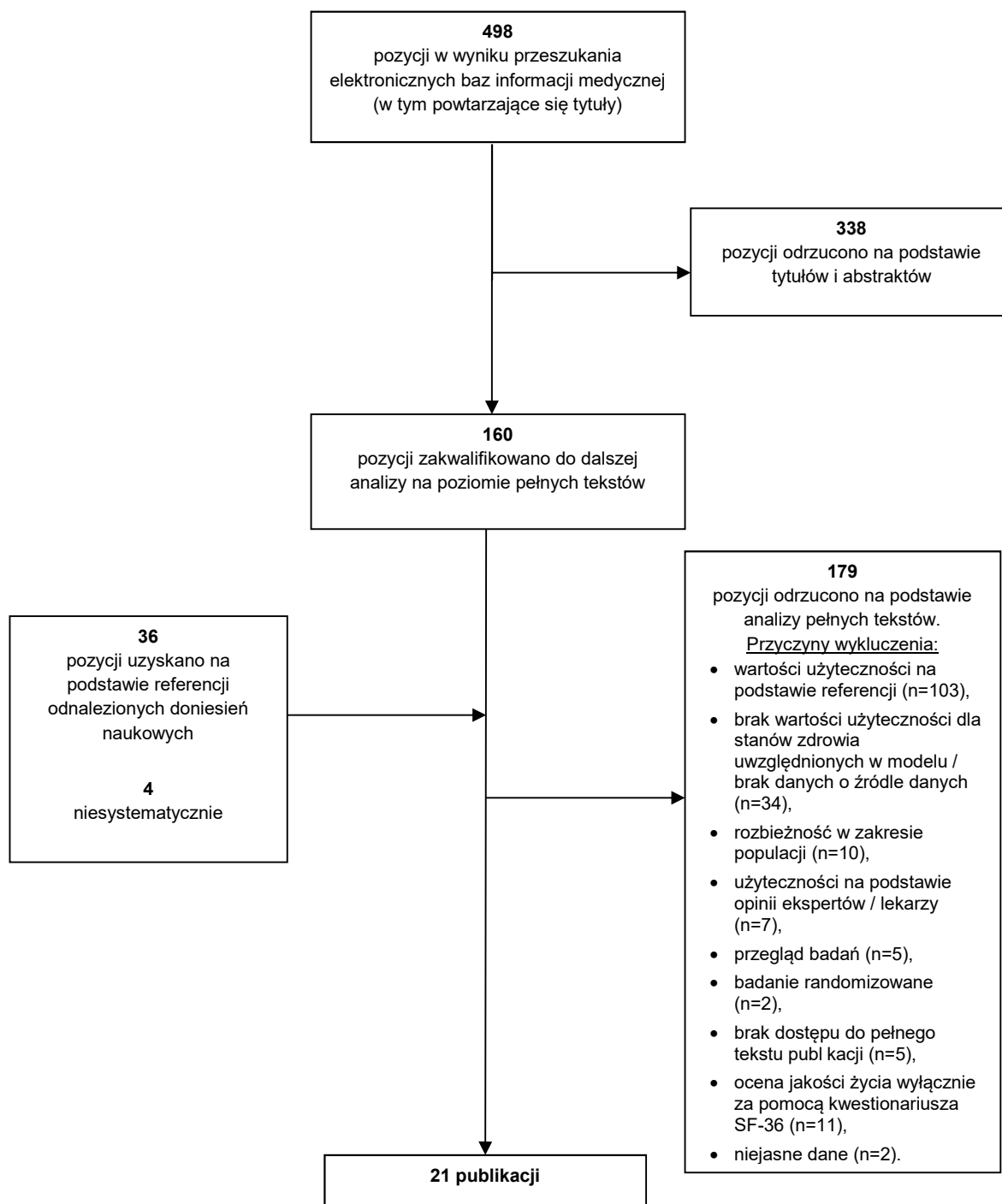
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłym WZW C w bazie CEAR

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	Hepatitis C	164
#1	HCV	109
Data przeszukania: 26 czerwca 2017		

W ramach systematycznego wyszukiwania odnalezionych zostało 498 publikacji (łącznie z powtarzającymi się tytułami). Po przeanalizowaniu abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 160 z nich. Dodatkowo do analizy zostało włączone 36 publikacji z referencji z powyższych przeszukań oraz 4 badania odnalezione niesystematycznie poprzez przeszukiwanie zasobów internetu za pomocą wyszukiwarki google.

Z 200 publikacji poddanych analizie pełnotekstowej do niniejszej analizy włączono 21 z nich. Schemat selekcji oraz powody wykluczenia publikacji znajdują się na poniższym schemacie.

Rysunek 4.
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) [169] oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [178]. 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 219.
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	795
#13	#5 OR #7 OR #9 OR #12	895
#12	#2 AND #10 AND #11	103
#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	1 269 871
#10	#1 OR #8	524 182
#9	#3 AND #8	348
#8	cirrhosis OR hepatocellular OR (liver AND (transplant OR transplantation))	456 341
#7	#3 AND #6	538
#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	3 421 257
#5	#3 AND #4	233
#4	fibrosis AND (stage OR score OR degree) OR genotype OR metavir	434 905
#3	#1 AND #2	1 215
#2	poland OR polish	308 080
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	97 853
Data ostatniego przeszukania: 26 czerwiec 2017		

Tabela 220.
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie polskich źródeł danych w bazie GBL

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	WIRUS ZAPALENIA WĄTROBY C	281
2	ZAPALENIE WĄTROBY C - EKONOMIKA	3

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
3	ZAPALENIE WĄTROBY C - EPIDEMIOLOGIA	198
4	ZAPALENIE WĄTROBY C - DIAGNOSTYKA	220
5	ZAPALENIE WĄTROBY C - FARMAKOTERAPIA	219
6	ZAPALENIE WĄTROBY C - LECZENIE	76
7	CHOROBY WĄTROBY - EPIDEMIOLOGIA	18
8	ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA	2
9	ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - EPIDEMIOLOGIA	34
10	ZAPALENIE WĄTROBY C PRZEWLEKŁE - LECZENIE	62
11	ZAPALENIE WĄTROBY PRZEWLEKŁE - EKONOMIKA	1
12	ZAPALENIE WĄTROBY PRZEWLEKŁE - LECZENIE	9
13	ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EKONOMIKA	3
14	ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - EPIDEMIOLOGIA	91
15	ZAPALENIE WĄTROBY WIRUSOWE LUDZI - LECZENIE	33
Data ostatniego przeszukania: 27 czerwca 2017		

A.1.4. Progresa 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 221). W pierwszym kroku poszukiwano przeglądów systematycznych, w przypadku braku takich publikacji poszukiwano badań pierwotnych.

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 281 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Przeszukanie miało miejsce 22 czerwca 2017 roku.

Tabela 221.
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	281
#4	review AND systematic	241 848
#3	Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	4 028 623
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	373 599
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	97 758
Data przeszukania: 22 czerwca 2017		

A.1.5. Progresa 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 222).

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 816 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Przeszukanie miało miejsce 22 czerwca 2017 roku.

Tabela 222.
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	816
#4	((ascites AND (pse OR encephalopathy) AND (varic* OR gastrointestinal)) OR decompens*	17 926
#3	Mortality OR Death OR SMR OR incidence OR prevalence OR occurrence OR progression	4 028 623
#2	(Cirrhosis OR HCC OR (Hepatocellular AND Carcinoma)) OR fibrosis	373 599
#1	hcv OR "hepatitis c" OR (hepatitis AND c)	97 758
Data przeszukania: 22 czerwca 2017		

A.1.6. Śmiertelność ze stanu 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 81 publikacji, które zostały następnie poddane selekcji na podstawie lektury tytułów i abstraktów. Przeszukanie miało miejsce 22 czerwca 2017 roku.

Tabela 223.
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")	81
Data przeszukania: 22 czerwca 2017		

A.2. Parametry modelu

Tabela 224.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Treatment History Distribution	Naive	42%	-	-	71,62% / 21,64%	Odsetek pacjentów wcześniej nieleczonych
	Experienced	58%	-	-	28,38% / 78,36%	Odsetek pacjentów wcześniej leczonych
Patient Characteristic	Age	54,74	-	-	44,28	Średni wiek pacjentów
	% Male	54,1%	-	-	-	Średni odsetek mężczyzn
Genotype Distribution	Genotype 1	89,78%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 1
	Genotype 2	0,11%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 2
	Genotype 3	7,18%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 3
	Genotype 4	2,91%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 4
	Genotype 5	0,01%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 5
	Genotype 6	0,03%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 6
	% GT1a among GT1 Patients	2,42%	-	-	-	Odsetek pacjentów z genotypem 1a wśród pacjentów z genotypem 1
Initial Fibrosis Distribution	F0	0,52%	-	-	21,3%	Odsetek pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F0
	F1	23,24%	-	-	36,09%	Odsetek pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F1
	F2	15,51%	-	-	23,31%	Odsetek pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F2
	F3	18,05%	-	-	11,01%	Odsetek pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F3
	F4	42,69%	-	-	8,28%	Odsetek pacjentów ze stopniem zwłóknienia wątroby F4 (wyrównana marskość wątroby)

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Daily Regimen Cost	AbbVie 3D	464,29 (2 190,05)	-	-	-	Dzienny koszt leków Viekirax i Exviera ██████████)
	AbbVie 2D	426,79 (2 014,84)	-	-	-	Dzienny koszt leku Viekirax w terapii ██████████
	AbbVie GP	██████	-	-	-	Dzienny koszt leku Maviret w terapii ██████████
	Sofosbuvir	499,02 (2 349,00)	-	-	-	Dzienny koszt leku Sovaldi w terapii ██████████
	Sofosbuvir + Ledipasvir	493,19 (2 632,50)	-	-	-	Dzienny koszt leku Harvoni w terapii ██████████
	Daclatasvir	272,21 (1 698,33)	-	-	-	Dzienny koszt leku Daklinza w terapii ██████████
	Asunaprevir	0,08 (0,08)	-	-	-	Dzienny koszt leku Sunvepra w terapii ██████████
	Peg-IFN	101,64 (121,50)	-	-	-	Dzienny koszt interferonu pegylowanego w terapii ██████████
	Ribawirin	63,91 (63,91)	-	-	-	Dzienny koszt rybawiryny w terapii skojarzonej z sofosbuwirem i ██████████
	Grazoprevir + E basvir	278,57 (1 717,53)	-	-	-	Dzienny koszt leku Zepatier w terapii ██████████
Ribawirin (Grazoprevir + Elbasvir)	60,77 (60,77)	-	-	-	Dzienny koszt rybawiryny w terapii skojarzonej z grazoprewirem i e baswirem ██████████	
On-treatment Monitoring Costs for Adverse Events and Response to Therapy	All Oral therapy	1 514,24	-	-	-	Koszt monitorowania terapii dla schematów niezawierających interferonu pegylowanego
	Sofosbuvir + PR	3 731,52	-	-	-	Koszt monitorowania terapii dla schematów zawierających interferon pegylowany
	Sofosbuvir + R	1 514,24	-	-	-	Koszt monitorowania terapii dla schematu sofosbuwir + rybawiryna

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Transition Probabilities	F0 to F1	0,113	0,005	Beta	0,124 / 0,103	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F0 do stanu F1
	F1 to F2	0,086	0,004	Beta	0,094 / 0,078	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F1 do stanu F2
	F2 to F3	0,118	0,005	Beta	0,129 / 0,108	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F2 do stanu F3
	F3 to F4	0,115	0,006	Beta	0,127 / 0,104	Roczne prawdopodobieństwo progresji ze stanu F3 do stanu F4
	CC to DCC	0,0592	0,004	Beta	0,08 / 0,037	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia dekomensacji wątroby u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby
	CC to HCC (First Year)	0,0367	0,003	Beta	0,048 / 0,02	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby
	SVR, History of Severe Fibrosis (CC) to HCC	0,011	0,002	Beta	0,015 / 0,006	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, którzy osiągnęli odpowiedź wirusologiczną SVR
	DCC to HCC (First Year)	0,0215	0,004	Beta	0,0681 / 0,0131	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia raka wątrobowokomórkowego u pacjentów ze zdekomensowaną marskością wątroby
	DCC to Liver Transplant (First Year)	0,0418	0,005	Beta	0,046 / 0,0376	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów ze zdekomensowaną marskością wątroby
	HCC to Liver Transplant (First Year)	0,0097	0,003	Beta	0,0107 / 0,0087	Roczne prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym
	DCC to Liver Death	0,1081	0,007	Beta	0,1891 / 0,0793	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów ze zdekomensowaną marskością wątroby
	Liver Transplant to Liver Death	0,18	0,002	Beta	0,16 / 0,16	Prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w roku po przeszczepie wątroby
	After Liver Transplant to Liver Death	0,0457	0,001	Beta	0,0694 / 0,0279	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w kolejnych latach po przeszczepie wątroby
	HCC First Year to Liver Death	0,2715	0,007	Beta	0,421	Prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w roku w którym wystąpił rak wątrobowokomórkowy
HCC Subsequent Year to Liver Death	0,2715	0,007	Beta	0,421	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w kolejnych latach po wystąpieniu raka wątrobowokomórkowego	
Viral Reinfection	0,0019	0,0005	Beta	0,01 / 0	Roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź wirusologiczną SVR	

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Direct Medical Costs by Health State	F0	1 808,82 (2 537,30)	180,80	Gamma	(861,64 / 5 488,55)	Koszty stanu F0 z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	F1	1 808,82 (2 537,30)	180,80	Gamma	(861,64 / 5 488,55)	Koszty stanu F1 z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	F2	1 808,82 (2 537,30)	180,80	Gamma	(1 179,86 / 5 488,55)	Koszty stanu F2 z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	F3	2 389,25 (3 295,35)	238,92	Gamma	(1 179,86 / 5 488,55)	Koszty stanu F3 z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	F4 (CC)	3 436,47 (5 315,24)	343,65	Gamma	(16 120,45 / 2 536,12)	Koszty stanu F4 z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	No HCV	0 / (0)	-		(0 / 0)	Koszt stanu "bez HCV" z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	SVR, history of mild fibrosis	375,16 (449,21)	37,52	Gamma	(152,55 / 971,70)	Koszty stanów F0 i F1 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	SVR, history of moderate fibrosis	431,70 (650,37)	43,17	Gamma	(304,88 / 1 418,27)	Koszty stanów F2 i F3 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	SVR, history of severe fibrosis (CC)	1 737,48 (2 146,92)	173,75	Gamma	(6 511,34 / 1 024,39)	Koszty stanu F4 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	DCC	11 463,32 (15 812,03)	1 146,33	Gamma	(35 834,82 / 50 501,79)	Koszt stanu DCC z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	HCC (first year)	39 901,41 (41 421,97)	3 990,14	Gamma	(20 599,05 / 52 226,46)	Koszt stanu HCC w pierwszym roku po wystąpieniu z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	HCC (subsequent year)	39 901,41 / (41 421,97)	3 990,14	Gamma	(20 599,05 / 52 226,46)	Koszty stanu HCC w kolejnych latach z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Liver Transplant (first year)	240 588,67 (243 010,48)	24 058,87	Gamma	(233 885,17 / 265 374,62)	Koszt stanu w pierwszym roku po przeszczepie wątroby z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Liver Transplant (subsequent)	20 171,45 (21 252,97)	2 017,15	Gamma	(39 647,60 / 44 405,31)	Koszt stanu w kolejnych latach po przeszczepie wątroby z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Treatment-related Costs	Anemia	645,32 (645,32)	64,53	Gamma	645,32 (645,32)	Koszty leczenia anemii z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Rash	35,88 (38,11)	3,59	Gamma	35,88 (38,11)	Koszty leczenia wysypki z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Depression	0 (0)	0	Gamma	0 (0)	Koszty leczenia depresji z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Neutropenia	0 (0)	0	Gamma	1 068,90 (1 068,90)	Koszty leczenia neutropenii z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
	Thrombocytopenia	0 (0)	0	Gamma	1 068,90 (1 068,90)	Koszty leczenia trombocytopenii z perspektywy NFZ (NFZ + pacjent)
Health Utilities	F0	0,77	0,077	Beta	0,76 / 0,82	Użyteczność stanu F0
	F1	0,77	-	-	0,76 / 0,82	Użyteczność stanu F1
	F2	0,66	0,066	Beta	0,76 / 0,78	Użyteczność stanu F2
	F3	0,66	-	-	0,76 / 0,67	Użyteczność stanu F3
	F4 (CC)	0,55	0,055	Beta	0,74 / 0,67	Użyteczność stanu F4
	No HCV	0,82	-	-	0,83 / 0,95	Użyteczność stanu "bez HCV"
	SVR, history of mild fibrosis	0,82	-	-	0,83 / 0,95	Użyteczność stanów F0 i F1 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR
	SVR, history of moderate fibrosis	0,72	-	-	0,83 / 0,85	Użyteczność stanów F2 i F3 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR
	SVR, history of severe fibrosis (CC)	0,605	-	-	0,81 / 0,85	Użyteczność stanu F4 po osiągnięciu odpowiedzi wirusologicznej SVR
	DCC	0,45	0,045	Beta	0,66 / 0,51	Użyteczność stanu DCC
	HCC (first year)	0,45	0,045	Beta	0,65 / 0,51	Użyteczność stanu HCC w pierwszym roku po wystąpieniu
	HCC (subsequent year)	0,45	0,045	Beta	0,65 / 0,51	Użyteczność stanu HCC w kolejnych latach
	Liver Transplant (first year)	0,45	0,045	Beta	0,69 / 0,46	Użyteczność stanu zdrowia w pierwszym roku po przeszczepie wątroby
	Liver Transplant (subsequent)	0,67	0,067	Beta	0,69 / 0,6	Użyteczność stanu zdrowia w kolejnych latach po przeszczepie wątroby
Time Horizon	70	-	-	-	Horyzont czasowy analizy	

Parametr	Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Discount Rate	Costs	5%	-	-	0%	Roczna stopa dyskonta dla kosztów
	Health Utilities	3,5%	-	-	0%	Roczna stopa dyskonta dla użyteczności stanu zdrowia
	LYGs	0%	-	-	-	Roczna stopa dyskonta dla lat życia

Tabela 225.
Wartości parametrów dotyczących efektywności terapii przyjęte w modelu ekonomicznym

Populacja	Interwencja	Populacja NC		Populacja CC		Rozkład	Dodatkowe
		Średnia	SD	Średnia	SD		
GT1	GP8	99,03%	0,004	-	-	Beta	-
	GP12	-	-	99,28%	0,007	Beta	-
	3D8	98,16%	0,011	-	-	Beta	Tylko genotyp 1b, wcześniej nieleczeni
	3D12	98,96%	0,005	100%	0,01	NC – Beta / CC – Normalny	Tylko genotyp 1b
	3DR12	96,1%	0,007	-	-	Beta	Tylko genotyp 1a
	3DR24	-	-	94,21%	0,021	Beta	Tylko genotyp 1a
	LS8	94,04%	0,015	-	-	Beta	Tylko wcześniej nieleczeni
	LS12	97,75%	0,006	92,21%	0,031	Beta	-
	LS24	-	-	95,12%	0,034	Beta	-
	LSR12	-	-	95,24%	0,027	Beta	-
	GE12	95,75%	0,01	96,15%	0,022	Beta	-
	GER16	97,92%	0,015	97,92%	0,015	Beta	Tylko genotyp 1a
	DA24	86,82%	0,009	86,82%	0,009	Beta	Tylko genotyp 1b
	GT2	GP8	97,92%	0,008	-	-	Beta
GP12		-	-	98%	0,02	Beta	-
SR12		95,45%	0,008	91,15%	0,027	Beta	-
SR16		100%	0,01	83,33%	0,076	NC – Normalny / CC – Beta	-
SR24		87,5%	0,068	100%	0,01	NC – Beta / CC – Normalny	-
GT3	GP8	96,55%	0,034	-	-	Beta	Tylko wcześniej nieleczeni
	GP12	-	-	97,06%	0,02	Beta	Tylko wcześniej nieleczeni
	SR24	91,96%	0,013	78,95%	0,042	Beta	Tylko wcześniej nieleczeni
	SPR12	96,25%	0,021	91,3%	0,059	Beta	Tylko wcześniej nieleczeni
	GP16	95,45%	0,044	94,12%	0,033	Beta	Tylko wcześniej leczenia
	SR24	84,55%	0,024	67,57%	0,038	Beta	Tylko wcześniej leczenia
	SPR12	92,19%	0,034	85,11%	0,052	Beta	Tylko wcześniej leczenia
	DS12	97,53%	0,017	97,53%	0,017	Beta	-

Populacja	Interwencja	Populacja NC		Populacja CC		Rozkład	Dodatkowe
		Średnia	SD	Średnia	SD		
GT4	GP8	93,48%	0,036	-	-	Beta	-
	GP12	-	-	100%	0,01	Normalny	-
	2DR12	97,37%	0,012	95,6%	0,021	Beta	-
	GE12	95,08%	0,028	95,08%	0,028	Beta	-
	GER16	100%	0,01	100%	0,01	Normalny	-
	SR24	89,66%	0,033	87,5%	0,068	Beta	-
	SPR12	100%	0,01	91,18%	0,049	NC – Normalny / CC – Beta	-
	SPR24	81,82%	0,116	81,82%	0,116	Beta	-
GT5-6	GP8	91,67%	0,08	-	-	Beta	-
	GP12	-	-	100%	0,01	Normalny	-
	SR24	100%	0,01	100%	0,01	Normalny	-
	SPR12	100%	0,01	100%	0,01	Normalny	-
	SPR24	100%	0,01	100%	0,01	Normalny	-