

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.00



VOSEVI W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM WZW C, ZAKAŻONYCH HCV O GENOTYPACH 1-6 PO NIEPOWODZENIU TERAPII NS5A



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: 12.02.2020

W dniu 9 października 2020 roku analiza została uzupełniona w odpowiedzi na uwagi AOTMiT dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] analiza danych, opracowanie aplikacji obliczeniowej

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GILEAD Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	8
1.1. Cel	8
1.2. Interwencja oceniana	8
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatora	9
1.4. Uzasadnienie metodyki analizy	10
2. METODYKA	12
2.1. Technika analityczna	12
2.2. Populacja docelowa	12
2.3. Porównywane interwencje	12
2.4. Perspektywa analizy	13
2.5. Horyzont czasowy analizy	13
2.6. Efekty zdrowotne	13
2.7. Koszty	14
■ [REDAKOWANA]	14
2.9. Dyskontowanie	15
2.10. Analiza wrażliwości	15
3. DANE ŹRÓDŁOWE	16
3.1. Dawkowanie leków	16
3.2. Koszt leków	16
3.3. Przerywanie terapii	19
3.4. Jakość życia	20
4. WYNIKI	22
■ [REDAKOWANA]	22
■ [REDAKOWANA]	23
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	24
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	24
5.2. Wyniki	25
6. WALIDACJA	26

6.1. Walidacja wewnętrzna	26
6.2. Walidacja konwergencji.....	26
6.3. Walidacja zewnętrzna	26
7. PODSUMOWANIE	27
8. WNIOSKI	28
9. OGRANICZENIA.....	29
10. Dyskusja	30
11. Bibliografia	31
12. Spis tabel i rysunków	33
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	34
ANEKS A.....	37
A.1. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	37

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimization analysis</i>)
DAA	Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>Direct-Acting Antiviral Agents</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RBV	Rybawiryna
■	■
SOF/VEL	Sofosbuwir / welpataswir
SOF/VEL/VOX	Sofosbuwir / welpataswir / woksylaprewir
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
WZW C	Wirusowe Zapalenie Wątroby typu C

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX, preparat Vosevi) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii SOF/VEL/VOX (preparat Vosevi) oraz komparatorów. Jako komparator określona została 24-tygodniowa terapia sofosbuwir / welpataswir (SOF/VEL, preparat Epclusa) w skojarzeniu z rybawiryną oraz trwająca 24 tygodnie. Ze względu na wyniki i wnioski z analizy klinicznej analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

Cenę preparatów Vosevi oraz Epclusa [redacted]. Cenę rybawiryny określono na podstawie danych z przetargów na zakup leku [3–6]. [redacted]. Dla preparatu Epclusa oraz rybawiryny przyjmowano ceny realne lub oficjalne (wykazowe). Dla określenia kosztu stosowania rybawiryny dodatkowo wyznaczono jej średnią dawkę dobową.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy czasowi trwania terapii oraz uwzględniono wyłącznie koszty leków. Założono że preparat Vosevi będzie finansowany w ramach programu lekowego B.71. Tym samym wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, gdyż nie dochodzi do współpłacenia pacjenta za leczenie.

Dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej zdecydowano się na przedstawienie jej wyników w postaci analizy kosztów-konsekwencji.

■ Wyniki

Wyniki oceny ekonomicznej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Cena progowa

[Redacted text]

Wnioski końcowe

[Redacted text]

[Redacted text]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii sofosbuwirem, welpataswirem i woksylaprewirem (SOF/VEL/VOX) względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zakażonych wirusem HCV o genotypach 1-6, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

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 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Interwencja

SOF/VEL/VOX (preparat Vosevi) w dawce odpowiednio 400/100/100 mg doustnie, podawany raz na dobę w schemacie zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), tj. przez 12 tygodni [7].

Komparator

Sofosbuwir / welpataswir (SOF/VEL, preparat Epclusa) w dawce odpowiednio 400/100 mg doustnie, podawany raz na dobę w schemacie zgodnym z ChPL, tj. przez 24 tygodnie w skojarzeniu z rybawiryną (RBV) [8].

Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Interwencja oceniana

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

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

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

Populacja	Schemat	Czas leczenia
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA bez marskości wątroby		8 tygodni
Pacjenci uprzednio nieleczeni DAA z wyrównaną marskością wątroby	SOF/VEL/VOX	8 lub 12 tygodni ^a
Pacjenci uprzednio leczeni DAA bez/z wyrównaną marskością(ą) wątroby		12 tygodni

a) u pacjentów zakażonych genotypem 3 można rozważyć terapię 8 tygodni, u pozostałych terapia trwa 12 tygodni
DAA – leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *direct acting antivirals*). W badaniach klinicznych dla SOF/VEL/VOX pacjenci uprzednio leczeni DAA otrzymywali schematy obejmujące dowolne połączenie następujących leków: daklataswir, dazabuwir, elbaswir, grazoprewir, ledipaswir, ombitaswir, parytaprewir, sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (podawane z sofosbuwirem i welpataswirem do 12 tygodni).

Populację docelową analizy stanowią pacjenci uprzednio leczeni DAA (inhibitory NS5A należą do leków z grupy DAA). Tym samym dawkowanie ocenianej interwencji w populacji docelowej analizy przebiega wg schematu SOF/VEL/VOX 12 tygodni.

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

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatora

Obecnie SOF/VEL/VOX nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Dostęp do terapii przeciwwirusowej zapewniony jest dla pacjentów w ramach dwóch programów lekowych:

- B 2. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenie wątroby typu C* (ICD-10 B 18.2),
- B.71. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową* (ICD-10 B 18.2) [9].

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [10], ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz które będą mogły być zastąpione w praktyce klinicznej przez interwencję ocenianą.

Zgodnie z wyborem przeprowadzonym w ramach analizy problemu decyzyjnego [1], komparatorem dla terapii SOF/VEL/VOX u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A jest terapia SOF/VEL (Epclusa). Lek ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.71, oraz zgodnie z ChPL wszystkich refundowanych w tym programie leków [8, 11–13], jest jedynym dla którego wskazania rejestracyjne jednoznacznie dopuszczają na stosowanie w analizowanej grupie pacjentów (w schemacie 24-tygodniowym w skojarzeniu z RBV).

Tym samym przyjęcie jako komparatora terapii SOF/VEL + RBV pozwala na spełnienie minimalnych wymagań MZ dla analiz HTA. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora wraz z jego charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SOF/VEL/VOX oraz SOF/VEL + RBV u chorych z przewlekłym WZW C.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] nie odnaleziono badań pozwalających na bezpośrednie porównanie interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w populacji docelowej analizy terapia SOF/VEL/VOX oraz SOF/VEL + RBV charakteryzują się zbliżoną skutecznością, wyrażoną jako uzyskanie przez pacjenta trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. *sustained virological response*), równą odpowiednio 96% oraz 94% (należy pamiętać że obie interwencje należą do terapii pangenotypowych). Niemal takie same wyniki uzyskano w podgrupach pacjentów ze względu na poziom włóknienia wątroby (bez lub z wyrównaną marskością wątroby). W ramach analizy klinicznej nie badano poziomu istotności statystycznej dla zaobserwowanych niewielkich różnic w zakresie skuteczności.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wykazała, że terapia SOF/VEL/VOX charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Obserwowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane miały charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały m.in. ból głowy, biegunka, zmęczenie i nie prowadziły one do przerwania leczenia. Tym samym ewentualne różnice w profilach bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami (w badaniach klinicznych ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem 70% dla SOF/VEL/VOX vs 82% dla SOF/VEL + RBV) najprawdopodobniej nie będą przekładać się na wyższe koszty leczenia tych zdarzeń czy też na istotną różnicę w zakresie jakości życia w trakcie prowadzonej terapii.

Biorąc powyższe pod uwagę, niniejszą analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*), w ramach której oceniono koszty porównywanych interwencji. W celu spełnienia obowiązujących obecnie wytycznych AOTMiT [14] oraz zapisów zawartych w rozporządzeniu MZ ws minimalnych wymagań dla analiz [10] w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki analizy konsekwencji kosztów, polegającej na tabelarycznym przedstawieniu wartości średnich dla ocenionych parametrów klinicznych (jako parametr kliniczny przyjęto średni odsetek pacjentów uzyskujących SVR) oraz kosztów terapii, a także na szacunkowym wyznaczeniu wartości lat życia skorygowanych jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) w rocznym horyzoncie czasowym.

W celu przeprowadzenia niniejszej analizy opracowano model obliczeniowy umożliwiający przeprowadzenie odpowiednich obliczeń. W analizie przyjmuje się, że finansowanie SOF/VEL/VOX ze środków publicznych będzie mieć miejsce w ramach wnioskowanego programu lekowego. Ze względu na przyjęte założenie o równej skuteczności porównywanych interwencji, w długim okresie nie będą występować koszty różnicujące, wynikające np. z innego odsetka pacjentów z powikłaniami wątrobowymi (marskość niewyrównana, rak wątrobowokomórkowy). Tym samym dla uproszczenia analizy przyjęto horyzont czasowy równy długości trwania leczenia, zaś sama analiza sprowadza się do porównania kosztów terapii, a zatem nie będzie dochodzić do współpłacenia pacjenta za leczenie. Zgodnie z rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań dla analiz [10], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta – wyniki z obu perspektyw są tożsame.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

W celu spełnienia obowiązujących obecnie wytycznych AOTMiT [14] oraz zapisów zawartych w rozporządzeniu MZ ws minimalnych wymagań dla analiz [10] w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki analizy konsekwencji kosztów, polegającej na tabelarycznym przedstawieniu wartości średnich dla ocenionych parametrów klinicznych oraz kosztów terapii, a także szacunkowym wyznaczeniu wartości QALY.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłym WZW C zakażeni HCV o genotypie 1-6 z wyrównaną funkcją wątroby (brak marskości lub marskość wyrównana) uprzednio leczeni DAA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A.

Do refundowanych obecnie w Polsce leków zawierających substancje czynne będące inhibitorami NS5A należą: Eplclusa, Harvoni, Maviret oraz Zepatier. Leki te są dostępne dla pacjenta w programie lekowym B.71. W praktyce oznacza to, że na populację docelową składają się pacjenci, u których nie uda się uzyskać SVR za pomocą terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.71.

2.3. Porównywane interwencje

Komparator w analizie ekonomicznej został wybrany zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [1] (zob. rozdz. 1.3). Zgodnie z tym wyborem komparatorem dla interwencji ocenianej jest terapia SOF/VEL + RBV stosowana przez 24 tygodnie.

2.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań dla analiz [10], niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania leczenia przeciwwirusowego w Polsce (program lekowy) koszt ten jest ponoszony wyłącznie przez płatnika publicznego. Tym samym wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów w niniejszej analizie są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie czasowym równym czasowi trwania terapii, tj. 12 lub 24 tyg. leczenia oraz 12 tyg. oczekiwania na odpowiedź.

Ze względu na metodykę analizy oraz przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności porównywanych interwencji, ewentualne koszty występujące w długim okresie (np. związane z leczeniem powikłań choroby, takich jak niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, konieczność przeszczepienia wątroby) są nieróżnicujące. Oceniana interwencja nie będzie również wpływać na zmianę długości i jakości życia w porównaniu z komparatorem.

Dla analizy konsekwencji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, zakładając że jeden rok składa się z 52 tygodni.

2.6. Efekty zdrowotne

Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na zróżnicowanie wpływu poszczególnych interwencji na uzyskane efekty zdrowotne. W związku z tym efekty zdrowotne w postaci odsetka pacjentów uzyskujących SVR zostały uwzględnione jedynie w ramach analizy konsekwencji kosztów. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych zostały zestawione w formie tabelarycznej w rozdz. 4.2 oraz w załączonym pliku obliczeniowym na arkuszu 'Wyniki'.

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto brak przerywania terapii. W badaniach klinicznych odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był znikomy (ok. 1% dla SOF/VEL/VOX oraz ok. 3% dla SOF/VEL + RBV). Ponadto brak jest danych dotyczących momentu przerywania leczenia co uniemożliwia wiarygodne uwzględnienie ewentualnego wpływu na końcowy koszt terapii. Założenie to testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Dane dotyczące efektów zdrowotnych pochodzą z opracowanej analizy klinicznej [2]. Dodatkowo, w ramach analizy konsekwencji kosztów, oprócz efektu zdrowotnego w postaci SVR, uwzględniono efekt w postaci jakości życia, przeliczonej na QALY. Odpowiednie dane dotyczące jakości życia, przyjęto na

podstawie danych o użyteczności stanu zdrowia populacji ogólnej (Golicki 2017 [15]) oraz po uwzględnieniu jej zmiany w związku z prowadzoną terapią przeciwwirusową.

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. [REDACTED]
[REDACTED] Cenę RBV obliczono na podstawie odnalezionych przetargów na zakup leku [3–6]. Przeanalizowano także obowiązujące ceny wykazowe leku [9]. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.2.

W obliczeniach analizy nie uwzględniono kosztów diagnostyki i monitorowania terapii w ramach programu lekowego. Zgodnie z treścią Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL [16], ryczałt za diagnostykę w programie lekowym B.71 wynosi 1 514,24 pkt. Zgodnie z treścią ujednoliconego Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 75/2018/DGL opublikowaną w dniu 21 listopada 2019 [17] w przypadku terapii pacjentów ze zwłóknieniem wątroby sklasyfikowanym jako F3 lub F4 lub gdy koszt leczenia nie przekroczył 15 tys. zł, dla kosztu diagnostyki i monitorowania można zastosować współczynnik korygujący (1,68). W ramach niniejszej analizy przyjmuje się, że pacjenci z populacji docelowej, którzy otrzymają leczenie SOF/VEL/VOX, nie będą różnić się pod względem charakterystyki (a tym samym poziomu zwłóknienia wątroby) od leczonych obecnie SOF/VEL + RBV. Również koszt obu terapii przekracza 15 tys. zł. Wprowadzenie do refundacji kolejnego leku, biorąc pod uwagę, że badania diagnostyczne i sposób monitorowania leczenia tym lekiem będzie taki, jak dla obecnie refundowanych, nie powinno spowodować zmian w ryczałcie za diagnostykę. Tym samym koszt diagnostyki i monitorowania terapii jest nieróżnicujący.

Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa SOF/VEL/VOX nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń w badaniach klinicznych miała charakter niespecyficzny, a do najczęstszych należały m.in. ból głowy, biegunka, zmęczenie. W populacji docelowej analizy ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem (ciężkich) podczas terapii SOF/VEL/VOX wynosiło 70% (3%) oraz podczas terapii SOF/VEL + RBV wynosiło 82% (5%). Tym samym nieuwzględnienie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych ma niewielki wpływ na koszt terapii, ponadto dla przeprowadzonego porównania ma charakter co najwyżej konserwatywny.

Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy nie zidentyfikowano innych kategorii kosztowych, które należałoby uwzględnić w ramach analizy kosztów.

[REDACTED]

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

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [10] dyskontowanie jest wymagane jedynie w analizach ekonomicznych, których horyzont czasowy przekracza 1 rok. W związku z tym w przypadku horyzontu nieprzekraczającego 1 roku, dyskontowanie nie jest wymagane.

2.10. Analiza wrażliwości

Ze względu na metodykę analizy oraz specyfikę porównywanych interwencji, koszt leczenia zależy przede wszystkim od cen leków. Informacje o cenie preparatów Vosevi oraz Epclusa otrzymano bezpośrednio od Zamawiającego, nie są one zatem obarczone niepewnością.

Zmiennymi mającymi ewentualny wpływ na końcowe wyniki są:

- występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii,
- dawkowanie i cena RBV (tylko dla komparatora).

W związku z powyższym dla wyżej wymienionych parametrów przeprowadzono stosowne obliczenia w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (za wyjątkiem ceny RBV, dla której nie oszacowano alternatywnej ceny). Ponadto do testowanych zmiennych dołączono źródło danych dla ceny SOF/VEL.

████████████████████

3. Dane źródłowe

3.1. Dawkowanie leków

3.1.1. Vosevi, Epclusa

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.2 dawka produktu Vosevi to jedna tabletki (zawierająca 400 mg/100 mg/100 mg SOF/VEL/VOX) przyjmowana raz na dobę.

Zgodnie z ChPL dla produktu Vosevi [7], dawka produktu Epclusa to jedna tabletki (zawierająca 400 mg/100 mg SOF/VEL) przyjmowana raz na dobę.

3.1.2. RBV

Średnią dawkę RBV stosowaną razem z SOF/VEL w niniejszej analizie przyjęto na podstawie takich samych źródeł danych, jak w analizie ekonomicznej dla produktu Maviret (ostatnia z analiz ekonomicznych dotycząca przewlekłego WZW C oceniona przez AOTMiT [18]).

Obliczona w odnalezionej analizie, na podstawie danych z trzech polskich źródeł danych, średnia dobową dawką RBV wynosi 1 086 mg.

Tabela 2.
Dawkowanie RBV w skojarzeniu z SOF/VEL – dane w analizie

Źródło danych	Liczba osób	Dawka RBV	Uwagi
Bura 2012 [19]	155	1 110	Obliczenia na podstawie danych z publikacji ^a
Analiza ekonomiczna Incivo [20]	813	1 095	
Władysiuł 2016 [21]	265	1 045	Dawka podana bezpośrednio w publikacji
Średnia	1 233	1 086	-

a) szczegółowe dane w pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej na arkuszu 'Dane'

Ze względu na zaobserwowane różnice w zakresie średniej dawki pomiędzy poszczególnymi źródłami, w ramach analizy wrażliwości (wariant A) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu odpowiednio możliwie najniższej (1 045 mg) oraz możliwie najwyższej (1 110 mg) dawce dobowej RBV.

3.2. Koszt leków

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

SOF/VEL (Epclusa)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

RBV (Rybawiryna)

Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych [9], aktualnie dla pacjentów dostępne są dwa opakowania / produkty zawierające substancję czynną rybawiryna (Copegus, 168 tabl. w dawce 200 mg oraz Rebetol, 140 kaps. w dawce 200 mg).

Cenę realną za pojedynczą tabletkę RBV zawierającą 200 mg substancji czynnej obliczono na podstawie danych z czterech odnalezionych przetargów na zakup leku. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5.
Cena RBV na podstawie danych z przetargów

Przetarg	Dawka	Ilość	Jednostka	Wartość oferty brutto	Cena za 200 mg
[3]	200 mg	17 820	sztuk	210 800,42 zł	11,829 zł
[4]	200 mg	14 000	tabl./kapsułki	165 412,80 zł	11,815 zł

Przetarg	Dawka	Ilość	Jednostka	Wartość oferty brutto	Cena za 200 mg
[5]	200 mg	100	opak. (140 kaps.)	165 611,52 zł	11,829 zł
[6]	200 mg	360	opak. (140 kaps.)	595 489,97 zł	11,815 zł
Średnia cena za 200 mg					11,822 zł

W trakcie prac odnaleziono piąty przetarg [22], ale nie został on uwzględniony ze względu na fakt, że finalnie został unieważniony. Warto zaznaczyć, że cena za 200 mg substancji czynnej obliczona na podstawie ceny ofertowej dla tego przetargu jest taka sama, jak na podstawie powyższych przetargów

W kolejnej tabeli przedstawiono ceny preparatów zawierających RBV, które znajdują się na wykazie leków refundowanych w programach lekowych [9].

Tabela 6.
Cena RBV na podstawie wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Preparat	Dawka [mg]	Opak.	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za 200 mg
RBV	Rebetol	200	140 kaps.	1 460,43 zł	1 577,26 zł	1 656,12 zł	11,829 zł
	Copegus	200	168 tabl.	1 600,00 zł	1 728,00 zł	1 814,40 zł	10,800 zł

Limit finansowania jest równy cenie hurtowej

Cena za 200 mg RBV jest różna w zależności od preparatu. Cena za 200 mg RBV obliczona na podstawie danych z przetargów (Tabela 5) wpisuje się pomiędzy cenę wykazową za 200 mg leku (jest niższa niż cena za 200 mg RBV w preparacie Rebetol oraz wyższa niż za 200 mg RBV w preparacie Copegus). Obecnie NFZ nie raportuje danych w zakresie liczby zrefundowanych opakowań, nie jest zatem możliwe obliczenie średniej „wykazowej” / oficjalnej ceny substancji czynnej ważonej liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów zawierających daną substancję czynną.

Biorąc powyższe pod uwagę uznano za właściwe przyjęcie, że cena jednostkowa RBV obliczona na podstawie danych z przetargów jest zarówno ceną realną, jak i odpowiada ewentualnej średniej cenie wykazowej ważonej wielkością sprzedaży.

3.3. Przerwanie terapii

Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.6) w wariantcie podstawowym analizy przyjęto brak przerywania terapii, co oznacza że każdy pacjent otrzymuje pełny 12- lub 24- cykl leczenia, w zależności od przypisanej terapii.

Ze względu na częściowo arbitralny charakter takiego założenia, zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (wariant C), w których uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – odpowiednie dane pochodzą z analizy klinicznej [2].

Tabela 7.
Przerywanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

Kategoria	SOF/VEL/VOX (12 tyg.)	SOF/VEL + RBV (24 tyg.)
Przerywanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0,83% (5/605)	2,33% (3/129)

Ponieważ na podstawie danych z badań nie można w pełni jednoznacznie określić dokładnego momentu, w którym nastąpiło przerwanie terapii, w obliczeniach przyjęto, że przerwanie leczenia następuje:

- w połowie terapii, czyli:
 - po 6 tyg. w przypadku SOF/VEL/VOX,
 - po 12 tyg. w przypadku SOF/VEL+RBV, lub
- po 6 tyg. bez względu na terapię.

Takie podejście, pomimo nadal częściowo arbitralnego charakteru, pozwoli na szerokie zbadanie wpływu na wyniki analizy zmiany założenia dla analizowanego parametru.

3.4. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia wykorzystane są w obliczeniach analizy konsekwencji kosztów. Ponieważ wykorzystany w obliczeniach model nie uwzględnia stanów zdrowia, nie dokonywano systematycznego przeszukania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz przyjęto upraszczające założenia:

- bazowa użyteczność stanu zdrowia jest równa użyteczności w populacji ogólnej,
- w trakcie trwania terapii uwzględniono zmianę wartości użyteczności.

Użyteczność stanu zdrowia określono na podstawie danych z publikacji Golicki 2017 [15] dla grupy wiekowej 45-54 lata, ponieważ jak wskazują dane z rejestru EpiTer-2 (Flisiak 2020 [23]) taki jest wiek pacjentów obecnie leczonych.

Tabela 8.
Użyteczność stanu zdrowia w obliczeniach analizy

Kategoria	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Źródło danych
Liczba osób	1 902	2 022	3 924	EpiTer-2
Wiek [mediana]	46	53	49	
Użyteczność	0,910	0,889	0,898 ^a	Golicki 2017

a) obliczona na podstawie pozostałych danych z tabeli

Zmianę jakości życia związaną z terapią przyjęto na podstawie danych z innych analiz ekonomicznych, które wskazują że terapia skojarzona z RBV przyczynia się do spadku jakości życia.

Tabela 9.
Zmiana jakości życia w trakcie terapii

Terapia	Zmiana jakości życia	Źródło danych
SOF/VEL/VOX	brak zmiany	Analiza ekonomiczna dla Vosevi [24]
SOF/VEL + RBV	-3,25%	Analiza ekonomiczna dla Epclusa [25]

4. 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]	[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]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać oszacowane wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz wskazaniem rozdziału, w którym przedstawiono uzasadnienie dla tego zakresu.

Tabela 14.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Dawka RBV	A0	Wartość średnia	Rozdz. 3.1.2
	A1	Wartość minimalna	
	A2	Wartość maksymalna	
Koszt komparatora (Eplusa)	B0	Cena realna	Rozdz. 3.2
	B1	Cena oficjalna	
Przerywanie terapii	C0	Nieuwzględnione	Rozdz. 3.3
	C1	Uwzględnione – w połowie terapii	
	C2	Uwzględnione – po 6 tyg. terapii	

Obliczenia dla wariantu B uwzględniono tylko w wariancie analizy bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy wrażliwości wygenerowano wyłącznie dla analizy minimalizacji kosztów. W przypadku analizy kosztów konsekwencji, istnieje możliwość ich wygenerowania w pliku obliczeniowym analizy.

5.2. Wyniki

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o przygotowany model obliczeniowy porównujący koszty terapii (minimalizacja kosztów), obliczający cenę progową dla ocenianej interwencji oraz przedstawiający wyniki analizy konsekwencji kosztów. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono poprawność danych wejściowych oraz obliczeń. Przeprowadzona walidacja nie wykazała błędów.

6.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1) odnaleziono 2 analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii VEL/SOV/VOX trwającej 12 tyg. oraz po niepowodzeniu terapii NS5A lub DAA. Jako komparator w obu analizach przyjęto brak leczenia – tym samym ze względu na przewagę kliniczną interwencji ocenianej obie analizy przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Ze względu na różne metody pomiędzy odnalezionymi analizami a niniejszą analizą zrezygnowano w przeprowadzenia walidacji konwergencji.

6.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono 3 badania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii SOF/VEL/VOX w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Belperio 2019, [26], Llaneras 2019 [27], Pearlman 2019 [28]) oraz 2 badania oceniające SOF/VEL + RBV (Bwa 2019 [29], GEHEP-004 [30]). W trakcie prac nad analizą ekonomiczną nie odnaleziono innych prac w tym zakresie. Z tego względu w ramach analizy ekonomicznej zrezygnowano z przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, zaś wyniki uzyskane w cytowanych badaniach są szczegółowo omówione w dokumencie analizy klinicznej.

7. Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

8. Wnioski

[Redacted content]

9. Ograniczenia

- Metodyka analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów) została przyjęta na podstawie wyników i wniosków wynikających z analizy klinicznej [2]. Z tego względu wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Nie uwzględniono ewentualnych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.
- W wariantcie podstawowym analizy nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani z powodu innych przyczyn. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii SOF/VEL/VOX względem terapii SOF/VEL + RBV w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami NS5A. Jak przedstawiono w rozdziale 1.3, rozpoczęcie finansowania produktu Vosevi ze środków publicznych sprowadza się do umożliwienia reterapii dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w ramach programu lekowego B.71 za pomocą skutecznego 12-tygodniowego schematu składającego się z jednego leku (zawierającego 3 substancje czynne).

W analizowanej populacji terapia za pomocą produktu Vosevi będzie dla pacjenta wygodniejsza niż terapia za pomocą produktu Epclusa. Wynika to z takich czynników, jak krótszy czas trwania leczenia oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leku, czyli rybawiryny. Ponadto jak wskazano w analizie klinicznej [2], możliwe jest, że w przypadku Vosevi występować mniejsza liczba zdarzeń niepożądanych.

Oceniana terapia należy do grupy nowoczesnych terapii bezinterferonowych i jest lekiem o wysokiej skuteczności oraz korzystnym profilu bezpieczeństwa. Warto zaznaczyć, że lek Vosevi należy do tzw. grupy leków pangentypowych, co oznacza że lek ten skuteczny u pacjentów z każdym genotypem wirusa HCV.

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Zaletą takiego podejścia jest uzyskanie łatwych w interpretacji wyników końcowych. Teoretycznie możliwe było przeprowadzenie analizy w formie kosztów-użyteczności, co wymagałoby skonstruowania lub adaptacji skomplikowanego pliku obliczeniowego modelującego przebieg choroby oraz analizy znacznej ilości danych wejściowych (m.in. użyteczności stanów zdrowia, progresja choroby). Z drugiej strony w przypadku przyjęcia takich samych skuteczności / różnych skuteczności na podstawie porównania pośredniego uzyskane wartości w zakresie lat życia skorygowanych jego jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) były takie same / nieznacznie różne. Finalnie główną determinantą wyniki analizy byłby koszt terapii, analogicznie jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

11. Bibliografia

1. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Vosevi w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6 leczonych uprzednio preparatami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. HTA Consulting.
2. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Vosevi w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6. HTA Consulting.
3. Przetarg: Dostawa produktów leczniczych, produktów leczniczych z Programów Lekowych i wyrobów medycznych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.91.2019.LS). Dostęp: <https://k2.su.krakow.pl/dostawa-produktow-leczniczych-produktow-leczniczych-z-programow-lekowych-i-wyrobow-medycznych-do-apteki-szpitala-universyteckiego-w-krakowie-dfp-271-91-2019-ls>.
4. Przetarg: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. ZP-19-093UN LEKI 41. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/255112>.
5. Przetarg: Zespół Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu Oddział: Zamówienia Publiczne. Sukcesywne dostawy produktów leczniczych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/243902>.
6. Przetarg: Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu. W.Sz.Z: TZ-280-39/19 dostawa leków do realizacji programów WZW. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/212989>.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Vosevi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_pl.pdf.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Epclusa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_pl.pdf.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r>.
10. 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>.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Harvoni. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_pl.pdf.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Maviret. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_pl.pdf.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Zepatier. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_pl.pdf.
14. (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.
15. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
16. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 5 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162020dgl,7120.html>.
17. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 75/2018/DGL z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony). NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl-tekst-ujednolicony,7062.html>.
18. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Maviret (glekaprewir + pibrentaswir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AW/170_AW_OT_4331_9_MAVIRET_WZW_C_CUA_29.12.2017.pdf.
19. Bura M, Kowala-Piaskowska A, Adamek A, Bura A, Czajka A, Hryckiewicz K, Bereszyńska I, Mozer-Lisewska I. (2012) Results of antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C: experience of Poznan centre. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 66:339–347.

20. 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/assets/files/zlecenia_mz/2014/279/AW/279_AW_OT_4351_40_Incivo_AE_2015.02.10.pdf.
21. 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.
22. Przetarg: Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie. Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047>.
23. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Lorenc B, Klapaczyński J, Tudrujek-Zdunek M, Sitko M, Mazur W, Janczewska E, Pabjan P, Dybowska D, Buczyńska I, Czauż-Andrzejuk A, Belica-Wdowik T, Berak H, i in. (2020) Changes of patient profile, treatment effectiveness and safety during 4 years access to interferon-free therapy for hepatitis C virus infection. *Polish Archives of Internal Medicine*.
24. Single Technology Appraisal. Sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for treating chronic hepatitis C [ID1055]. Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta507/documents/committee-papers>.
25. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Epclusa (sofosbuvir + welpatasvir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) (u chorych zakażonych HCV o genotypie 1). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/153/AW/153_AW_OT_4331_3_EPCLUSA_GT1_CUA_2017.12.21.pdf (3.8.2018).
26. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Backus LI. (2019) Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in 573 direct-acting antiviral experienced hepatitis C patients. *Journal of Viral Hepatitis*.
27. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, Conde I, Arencibia A, Arenas J, Gea F, Torras X, Luis Calleja J, Antonio Carrión J, Fernández I, María Morillas R, i in. (2019) Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *Journal of Hepatology* 71(4):666–672.
28. Pearlman B, Perrys M, Hinds A. (2019) Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection: *The American Journal of Gastroenterology* 1.
29. Bwa AH, Nangia G, Win STS, Maung ST, Han KAW, Htar SS, Wine LY, Ko WW, Oo MP, Hlaing NKT, Palecki J, Loza BL, Win KM, Reddy R. (2019) Strategy and Efficacy of Generic and Pan-genotypic Sofosbuvir/Velpatasvir in Chronic Hepatitis C Virus: A Myanmar Experience. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 9(3):283–293.
30. Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Lara-Pérez MM, García-Bujalance S, Aldámiz-Echevarría T, Vera-Méndez FJ, Pineda JA, Casado M, Pascasio JM, Salmerón J, Alados-Arboledas JC, Poyato A, Téllez F, i in. (2019) High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. *Journal of Hepatology* 71(5):876–888.
31. Medline (PubMed). Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
32. Cochrane Library: Cochrane Reviews. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/>.
33. NHS Evidence. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/>.
34. The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
36. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
37. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
38. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/>.
39. Pharmacoeconomic Review Report. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi). CADTH Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0529_Vosevi_PE_Report.pdf.

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 16.

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.	Informacje w zakresie skuteczności, cen, poziomu i sposobie finansowania są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 3.3
2. analizę wrażliwości	Nie zawiera, uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.10
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 3.3
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.4, 2 i 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
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 (...)	Rozdz. 3.3
§ 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.	Rozdz. 3.3

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 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. <p style="text-align: right;">Nie dotyczy (analiza minimalizacji kosztów)</p>
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy (horyzont czasowy nie przekracza 1 roku)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie dotyczy
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 2. uzasadnienie zakresów zmienności 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	Nie przeprowadzono analiz wrażliwości, uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 2.10
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	Rozdz. 2.4
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.5
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

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

Aneks A.

A.1. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

A.1.1. Strategia wyszukiwania

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

- Medline (wyszukanie przez PubMed) [31],
- Cochrane Library [32],
- NHS Evidence [33] oraz NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [34],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [35],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [36],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [37],
- AOTMiT [38].

Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w dniu 12 lutego 2020 r. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. W bazach Medline i Cochrane Library zaimplementowano słowa klucze pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych lub kosztowych. Ze względu na niewielką liczbę uzyskanych wyników w pozostałych bazach nie dokonano takiego zawężenia.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie / słowo klucz	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"	1 226 930
#2	Vosevi OR Voxilaprevir	94
#3	#1 AND #2	5
Data ostatniego przeszukania: 12 luty 2020		

Tabela 18.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie / słowo klucz	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"	57 414
#2	Vosevi OR Voxilaprevir	34
#3	#1 AND #2	0

Data ostatniego przeszukania: 12 luty 2020

Tabela 19.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

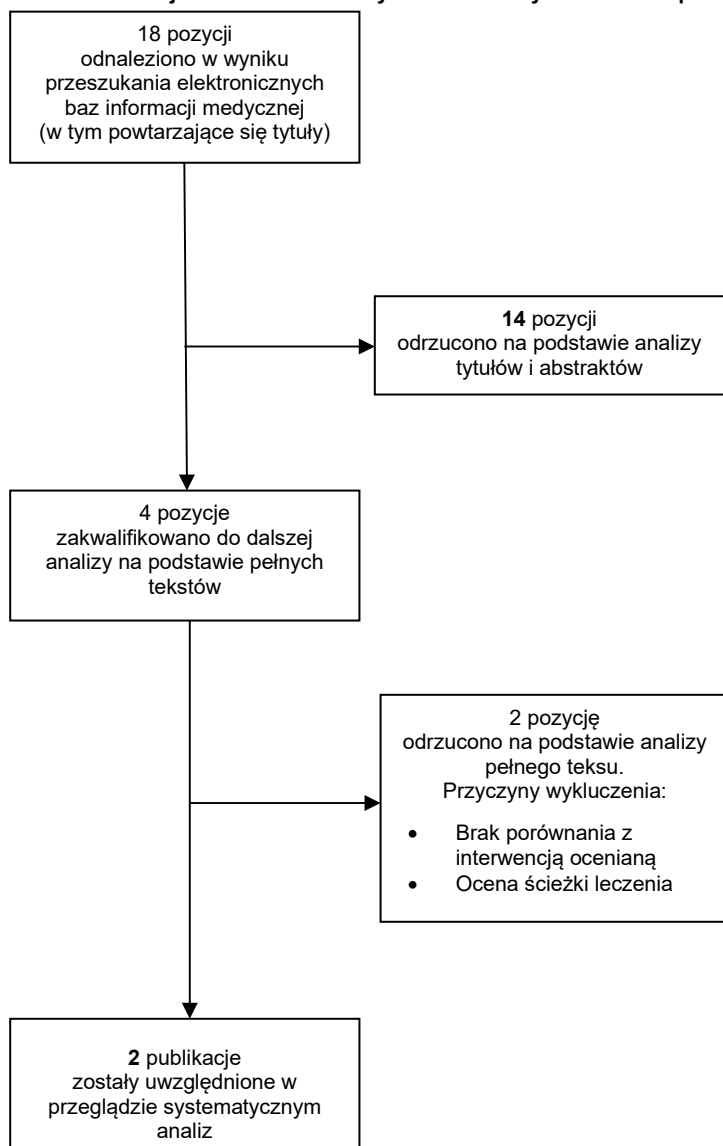
Źródło	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników	Liczba rekordów wybranych do analizy
AOTMIT	Keyword: Vosevi, Voxilaprevir, Woksylaprewir	0	0
CADTH	Keyword: Vosevi, Voxilaprevir	3	1
NICE	Keyword: Vosevi	1	1
NICE	Keyword: Voxilaprevir	3	
NHS Evidence	Keyword: Vosevi, Voxilaprevir Type: Guidance	1	1
PBAC	Keyword: Vosevi, Voxilaprevir	1	0
SMC	Vosevi	2	0
SMC	Voxilaprevir	2	0

Data ostatniego przeszukania: 12 luty 2020

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 18 publikacji (w tym powtarzające się pozycje), z których 4 zostały włączone do analizy na poziomie pełnego tekstu. Na etapie analizy pełnych tekstów wykluczono dwie publikacje. Finalnie do przeglądu włączono 2 analizy, w których przedstawiono wyniki w populacji pacjentów wcześniej leczonych DAA / NS5A.

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



A.1.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 20.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2018 [39]	Wcześniej leczeni z WZW C	1. SOF/VEL/VOX 12 tyg. 2. Brak leczenia	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 rok	Kanada, płatn k publiczny	Wcześniej leczeni NS5A, bez marskości: 1. QALY: 14,00 2. QALY: 11,73 Wcześniej leczeni NS5A, marskość wyrównana: 1. QALY: 12,49 2. QALY: 8,74	1,5% (koszty i efekty zdrowotne)
NICE 2017 [24]	Wcześniej leczeni z WZW C	1. SOF/VEL/VOX 12 tyg. 2. Brak leczenia	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 2 tyg. przez 18 mies. → cykl 6 mies. → dalej cykle roczne	Wielka Brytania, płatn k publiczny	Wcześniej leczeni DAA: 1. QALY: 13,77 2. QALY: 10,01	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)

W obu analizach przedstawiono również wyniki dla pacjentów z wcześniej nieleczonym WZW C